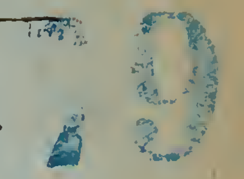
9

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901 — N° —



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 novembre 1901 à 1 heure

PAR

Georges P. TRIFONOFF

L'Étiologie et la Sérothérapie

DES

TUMEURS MALIGNES

Président : M. Paul BERGER, *professeur*

Juges { MM. DE LAPERSONNE, *professeur*,
POIRIER et AUVRAY, *agrégés*.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
L. BOYER
15, rue Racine, 15

1901

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



Année 1901 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 novembre 1901 à 1 heure

PAR

Georges P. TRIFONOFF

L'Étiologie et la Sérothérapie

DES

TUMEURS MALIGNES

Président : M. Paul BERGER, *professeur*

Juges { MM. DE LAPERSONNE, *professeur*,
POIRIER et AUVRAY, *agrégés*.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
L. BOYER
15, rue Racine, 15
—
1901

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. DEBOVE.

Professeurs :

Anatomie	MM. FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	N...
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DÉJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE.
Clinique des Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	TERRIER. DUPLAY. LEDENTU. TILLAUX.
Clinique opthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	DUPRÉ	LAUNOIS	RICHAUD
AUVRAY	FAURE	LEGRY	TEISSIER
BESANÇON	GILLES DE LA TOURETTE	LEGUEU	THIERY
BONNAIRE	GOSSET	LEPAGE	THIROLOIX
BROCA (AUG.)	GOUGET	MARION	THOINOT
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	MAUCLAIRE	VAQUEZ
CHASSEVANT	HARTMANN	MERY	WALLICH
CUNÉO	JEANSELME	POTOCKY	WALTER
DÉMELIN	LANGLOIS	REMY	WIDAL
DESGREZ		RENON	WURTZ

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL, *agrégé.*

Il faut explorer, vérifier, utiliser et enregistrer tant qu'on le peut; car, ainsi que l'a dit Pasteur : « En matière de vérité à connaître, le devoir du savant ne finit que là où le pouvoir manque ».

A MON FRERE

Témoignage de reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL BERGER

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'honneur
Chirurgien de l'Hôpital Beaujon

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Nous étant intéressé à cette question, qui, dans ces derniers temps, a été l'objet de nombreuses recherches et ayant eu l'occasion de suivre de près les dernières expériences de M. le Dr Wlaëff, Privat-docent de l'Académie de Médecine de Saint-Pétersbourg, sur le traitement des tumeurs malignes par son sérum anticellulaire, nous fûmes amené, en rapprochant ces différents faits expérimentaux et cliniques, à entreprendre l'étude de cette question aussi obscure que délicate.

Par suite, en quittant, bien à regret, ce beau pays si hospitalier, où la liberté n'a d'égale que la science et la civilisation, nous avons à cœur de remercier tous nos chers Maîtres de la Faculté qui nous ont guidé dans le cours de nos études. Nous leur exprimons ici toute notre profonde gratitude pour leur savant enseignement.

Nous savons que de grands efforts ont été faits dans le cours de ces dernières années pour rechercher la cure médicale du cancer. Pour donner une base scien-

tifique à cette thérapeutique et pour la rapprocher de ce que nous connaissons des vaccins et des autres maladies infectieuses, les auteurs se sont appliqués à établir la nature parasitaire du cancer (1).....

Jusqu'à présent, les efforts des observateurs n'ont pas été couronnés de succès : la nature parasitaire du cancer est restée probable. L'inoculabilité même du cancer, qui n'est pas bien certaine, vient de faire un pas en avant. Toutefois, plusieurs auteurs sont partis de cette donnée imparfaite pour créer des méthodes thérapeutiques.

Les uns ont fait des sérums en injectant à des animaux des cancers broyés (2), d'autres ont injecté des substances inflammatoires toxiques comme préservatifs du cancer (3); d'autres enfin ont récemment injecté, sous le nom de Nectrianine, des produits solubles atténués, du « Nectria ditisima » (Parasite du cancer ou cancer des arbres) qu'ils assimilent au cancer humain (4).

M. le Dr Wlaëff, dernièrement, se servant des cultures pures de blastomycètes pathogènes, cellules de levures isolées des tumeurs malignes de l'homme, obtint, par immunisation sur les animaux réfractaires aux blastomycètes, un sérum actif avec lequel nous avons pu

(1) Voir page 26-27.

(2) Richet et Héricourt (Société de biologie, 1er juin 1895, page 425).

(3) Emmerich et Scholl.

(4) Bra, Le cancer et son parasite, 1900.

traiter et suivre de près plusieurs malades. On trouvera, dans ce travail, l'exposé de nos recherches sur l'application de ce principe.

Nous aborderons donc la question sans aucun parti pris pour la théorie sur la nature et la genèse parasitaire du cancer.

Plusieurs auteurs compétents reconnaissent que les néoplasies parasitaires produites par des coccidies et par des blasthomycètes diffèrent essentiellement du vrai cancer ; les tumeurs coccidiennes ayant une structure papillomateuse, les autres ayant le caractère d'une inflammation chronique avec ou sans participation de l'épithélium. Si donc toutes ces recherches ont échoué jusqu'à présent, il faut se demander s'il faut abandonner en conséquence l'idée du parasitisme et de la spécificité du cancer. Nous croyons, au contraire, que tous ces avis non coordonnés sont en rapport ou dépendent de la nature de l'organisme, de l'espèce, du lieu, de l'état général, etc., et que cette idée doit être soutenue et reprise en cherchant la bonne voie pour arriver à des résultats certains et probants.

En ce qui concerne l'harmonie qui doit forcément s'établir entre les données cliniques et expérimentales et celles de la classification histologique, nous nous bornerons à dire que les quelques observations complètes que nous possédons semblent promettre d'encourageants résultats.

Nous ne saurions terminer cet exposé sans adresser l'expression de notre profonde reconnaissance à Mon-

sieur le Docteur Wlaëff, Professeur agrégé de l'Académie de Médecine de Saint-Pétersbourg, qui nous a guidé dans notre travail, nous a aidé par ses bons conseils et n'a cessé de nous porter le plus grand intérêt.

Que nos chers Maîtres, Messieurs les Professeurs Berger, Reynier, Richelot, Faure, Poirier, Lepage, Hutinel, ainsi que Monsieur le Docteur Routier, médecin des Hôpitaux, veuillent bien agréer l'expression de notre entière gratitude pour la bienveillance qu'ils nous ont toujours témoignée dans leur enseignement.

Nous devons un témoignage tout particulier à notre cher Maître, Monsieur le Professeur Dieulafoy, pour ses leçons éloquentes de clinique médicale, les travaux de son laboratoire et pour l'enseignement pratique qu'il donne chaque matin au lit des malades où nous avons puisé le plus grand nombre de nos connaissances médicales.

Nous remercions de nouveau notre cher Maître, M. le Prof. Berger, du grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en acceptant la Présidence de notre thèse.

L'ÉTIOLOGIE ET LA SÉROTHÉRAPIE
DES
TUMEURS MALIGNES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES (1)

DÉFINITION, DÉRIVATION DE LA TUMEUR ET CLASSIFICATION

Longtemps on a désigné sous le nom de *tumeurs* toutes les productions anormales en saillie telles que les phlegmons, les œdèmes, les hernies, les anévrismes, les squirrhes, etc... et même jusqu'au XVIIIe siècle les saillies normales telles que l'utérus gravide, les mamelles en lactation, etc... (2). Peu à peu on a séparé ce qui n'est que simple tuméfaction de ce qui est tumeur. Aujourd'hui, le terme de tumeur tel qu'il est employé ordinairement comprend un assez grand nombre d'entités morphologiques dont la caractéristique commune

(1) Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique, 1881. Broca, Traité des Tumeurs ; Butlin, Encyclopédie internationale de chirurgie ; Bard, Archive de physiologie, 1885 ; Billroth et Winiwarter, Traité de Pathologie générale.

(2) Voyez l'historique dans le Traité de Broca.

est de correspondre à des aberrations de développement et des proliférations d'un des tissus normaux de l'organisme (aberration dont nous ne voulons pas encore préjuger la cause parasitaire ou non).

On reconnaît autant de genres de tumeurs qu'il existe de tissus dans l'économie et chacun de ces genres se divise lui-même en espèces auxquelles on assigne des noms en harmonie avec leurs caractères particuliers.

Une tumeur est donc une néoformation, un néoplasme qui tend à persister et à s'accroître, définition qui nous permet de la différencier des autres produits inflammatoires, tels que les bourgeons charnus, les néomembranes, les fongosités, les noyaux de sclérose, les ecchondroses, les ostéophytes, les gommes syphilitiques, épanchements sanguins (Virchow), etc., etc., qui, ou s'organisent en reproduisant le tissu même où ils sont nés, ou disparaissent peu à peu par suppuration, par état caséeux etc., etc. (1).

Les tumeurs sont donc des néoformations distinctes d'un processus inflammatoire (2). Parmi les autres définitions proposées, nous rappelons celles de Billroth et Winiwarter (3), de Verneuil et Kirmisson (4), Bard (5),

(1) Cornil et Ranvier (*Loc. et cit.*).

(2) Quénu, Traité de chirurgie, Duplay et Reclus, tome I.

(3) Traité de Pathologie générale, Billroth et Winiwarter.

(4) Verneuil et Kirmisson, Revue de chirurgie, 1884, page 766. Dictionnaire Dechambre.

(5) Bard, Archives de Physiologie, 1885, page 265.

Ziegler, etc., etc... ; qui sont l'expression d'opinions personnelles peut-être justes mais hypothétiques et par conséquent discutables sur lesquelles nous n'insisterons pas plus longtemps.

Nous laisserons de côté toutes les théories qui se sont fait jour depuis Galien jusqu'à Laënnec et Müller pour dire avec ce dernier que : « Toute tumeur est formée d'un tissu ayant son analogue dans l'organisme normal, soit à l'état embryonnaire, soit à l'état de complet développement (Loi de Müller) (1).

Remarquons que les corpuscules tuberculeux, les cellules cancéreuses ne sont nullement, comme le voulait Lebert, des éléments caractéristiques du tubercule et du cancer ; rappelons comme intérêt historique les quelques théories des tumeurs homœomorphes ou homologues et hétéromorphes ou hétérologues (Broca, Vogel, Virchow), différemment interprétées.

On arrive à voir que chaque progrès dans les études d'histologie normale a eu son contre-coup dans l'histoire anatomo-pathologique des néoplasmes, et l'observation microscopique a permis de conclure que les tumeurs ou néoplasmes ont, avec les tissus normaux, une analogie de composition et qu'elles sont, comme eux, composées de cellules pathologiques : La conception de Remak, 1852, un peu modifiée par Virchow (2), que toute cellule vient d'une cellule, *omnis cellula e cel-*

(1) Müller (*loc. cit.*).

(2) Virchow, Cellular, Pathologie. Berlin, 1859.

lula (1), connue sous le nom de loi de développement continu.

En définitif, la tumeur est due à l'activité anormale ou pathologique de certains éléments qui ont leur origine dans une monstruosité du développement cellulaire (2).

Donc, on concluera logiquement que la classification la plus rationnelle des néoplasmes sera celle qui suivra parallèlement celle des tissus normaux correspondants. On s'efforce maintenant de dresser une classification naturelle des tumeurs d'après le développement primitif des tissus ; on sait que les cellules dont l'ensemble constitue le blastoderme finissent à un certain temps par se grouper d'abord en deux couches : l'externe, extoderme ou épiblaste, et l'interne, endoderme ou hypoblaste. Puis, entre ces deux feuillets en naît un troisième, moyen, mésoderme ou mésoblaste qui subit une sorte de clivage d'où résulte une fente pleuro-péritonéale sur les bords de laquelle, en un point spécial appelé éminence germinative, apparaîtront les épithéliums génitaux. De ces feuillets dérivent tous les tissus : *épiderme ;* de l'*ectoderme*, système nerveux et organes des sens ; de l'*endoderme*, épithélium intestinal et ses glandes ; enfin du *mésoderme*, squelettes, muscles et vaisseaux. Donc, d'après cette

(1) Reinak avait dit *omnis cellula in cellula*, Müllers, Archives. Berlin, 1852.

(2) Bard, Archives de Physiologie, 1885.

théorie des « trois feuillets », les néoplasmes nés du mésoderme sont : les lipomes, myomes, fibromes, ostéomes, enchondromes, angiomes, etc... Les néoplasmes dérivés de l'ectoderme et de l'endoderme sont les carcinomes et épithéliums.

Mais ce développement des feuillets du blastoderme a été, dans ces dernières années, différemment interprété par His (1), les frères Hertwig (2), Rindfleich (3), qui ont cherché à démontrer le développement des tissus pathologiques.

Actuellement, il paraît admis par les embryologistes compétents que le feuillet moyen n'a pas une origine différente, qu'il n'est pas de provenance extra-embryonnaire. Mais qu'il dérive soit de l'ectoderme, comme l'a soutenu Kolliker, soit plus vraisemblablement de l'endoderme, comme le pensent MM. les pro-

(1) His, Arch. für anat. und. Entw. Gesch., 1882, qui ne rapporte pas tous les tissus de l'embryon à la segmentation de l'ovule fécondée :

Les *extra-embryonnaires* proviendraient de la segmentation du vitelus de nutrition ; les *archiblastiques* fourniraient l'épiderme, le système nerveux, le muscle, la notocarde et l'endoderme ; les *parablastiques* donneraient naissance au sang, au tissu conjonctif, à l'endothélium et au squelette.

(2) Hertwig, Die Cœlomthéorie in Zeitschrift für Natur, 1882.

(3) Rindfleisch, Eléments de Pathologie, 1886, qui adopte la théorie de duplicité et divise les néoplasmes en deux groupes :

a) *Tumeurs archiblastiques* : les adénomes, les épithéliums et les carcinomes.

b) *Tumeurs parablastiques* : les fibromes, les lipomes, les echondromes, les endothéliomes, les angiomes et les sarcomes.

fesseurs M. Duval, les frères Hertwig (1), qui ont démontré que chez les animaux les deux feuillets ecto et endodermiques une fois constitués, le feuillet moyen se forme par plissement de l'hypoblaste, en outre il y aurait une sorte d'émigration individuelle de cellules se détachant des deux feuillets et portant le nom de cellules primordiales du mésenchyme, c'est aux dépens de ces cellules que se formerait un tissu particulier qui donnerait naissance à tous les tissus de substances conjonctives, aux tissus musculaires, aux vaisseaux et aux éléments figurés du sang. Tandis que les circonstances défavorables à leur développement et la présence des éléments pathologiques favorisent leur prolifération et forment un groupe cellulaire particulier du même type d'où toute tumeur tire son origine. Sans aller plus loin, nous rappelons que la doctrine de l'indifférence a été surtout enseignée par Virchow, qui a fait du tissu conjonctif un tissu d'où peuvent dériver tous les autres ; Cohnheim n'a fait qu'attribuer à la cellule migratrice, aux globules blancs du sang, le rôle générateur universel dont Virchow avait doté la cellule conjonctive.

Billroth concilie les idées de Virchow et Cohnheim en professant que chaque cellule vivante peut retourner à son état de cellule formatrice indifférente et

(1) Die Cœlomthéorie in Zeitschrift fur Natur, 1882. Fol. Revue de la Suisse Romande, 1884.

considère comme type de cellule cette dernière, les corpuscules blancs du sang, les cellules endothéliales et avant tout les cellules fixes du tissu conjonctif.

Cornil et Ranvier déclarent, d'une façon générale, que les cellules épidermiques résultent d'une transformation des cellules embryonnaires (de la couche superficielle de bourgeon charnu).

Robin et Bard défendent la spécificité des éléments anatomiques. Aussi, comme nous le voyons sur l'histogenèse des tumeurs, chaque doctrine pourrait y avoir son application suivant l'interprétation qu'on lui donnerait, ce qui fait que, sans sortir plus longuement du cadre de notre question, nous admettrons l'opinion que les tissus épithéliaux et conjonctifs ou leurs dérivés pathologiques se transforment les uns les autres (1).

La classification essentielle des tumeurs se divise en deux groupes principaux ; l'un *épithélial* et l'autre *vasculo-connectif*, ainsi la retrouvons-nous, malgré la différence des points de départ et des interprétations, dans toutes les classifications restant classiques de Rindfleisch (2), Heurtaux (3), Bard (4), Butlin (5), etc., etc.

(1) Quénu, Traité de chirurgie.
(2) Rindfleisch, Traité d'hystol. pathol., 1875.
(3) Heurtaux, Dictionnaire Jaccoud, art. Tumeur.
(4) Bard, Archives de Physiologie, 1885.
(5) Butlin, Encycl. internat. de chirurg. art. Tumeur, 1884.

Classification des Tumeurs.

I

Tumeurs du type épithélial.	Adénomes. Epithéliomes. Carcinomes.

II

Tumeurs vasculo-connectif	Sarcomes. Myxomes. Fibromes. Lipomes. Endothéliums. Chondromes. Osctéomes. Lymphadénomes.

III

Tumeurs du type musculaire. Myomes.	à fibres striées. à fibres lisses.

IV

Tumeurs à type nerveux.	Gliomes. Névromes adultes.

V

Tumeurs complexes	Kystes dermoïdes. Tumeurs kystiques. Tumeurs solides.

Pour terminer, nous allons envisager les tumeurs au point de vue clinique qui se divisent en deux espèces distinctes : Les *tumeurs bénignes* et les *tumeurs malignes*. Les *tumeurs bénignes* sont des tumeurs avec une marche lente et qui ne gênent que par leur volume ou les troubles mécaniques au fonctionnement des organes. Les *tumeurs malignes*, que nous étudierons plus en détail, sont des tumeurs ayant des caractères malins, non seulement par leur siège, mais surtout par leur rapport intime avec le système lymphatique ; ils

produisent par cette voie des métastases et des récidives, se généralisent, progressent vite, s'ulcèrent et donnent lieu à des hémorragies déterminant une cachexie spéciale, susceptible de tuer le malade.

La parenté des tumeurs bénignes est connue ; souvent, comme l'a dit Ricard, ces tumeurs coexistent et se transforment l'une dans l'autre : le fibrome s'infiltre de graisse, le lipome est envahi par le tissu conjonctif, le kyste sébacé devient fibreux, etc... Les néoplasmes bénins et les néoplasmes malins coexistent parfois chez un même sujet ; une tumeur maligne peut très bien succéder à une tumeur bénigne, soit dans le même organe, soit dans son congénère, soit dans une autre région connue ; une tumeur bénigne peut se transformer en une tumeur maligne ; enfin la même tumeur peut être à la fois bénigne par certains tissus et maligne par d'autres. Des néoplasmes différents par leur structure et leur gravité peuvent se succéder chez plusieurs membres d'une même famille.

Pour développement de toutes ces tumeurs, on admet que l'organisme générateur est atteint d'une diathèse, la « diathèse néoplasique », confondue avec l'arthritisme (1). On discute l'influence des traumatismes, acceptés par les uns, niés par les autres et pourquoi les néoplasmes ne seraient-ils pas d'origine parasitaire ? Il y a souvent auto-intoxication ou auto-inoculation ; les germes ou les toxines roulés avec le sang s'échap-

(1) Verneuil : Arthritisme et Cancer (Thèse de Paris, par le Dr Isch-Wall 1890).

pent grâce à la rupture des vaisseaux ; ils pénètrent dans le tissu, facilitent et permettent à l'épithéliome des revêtements ou celui des glandes, de s'émanciper, d'entrer dans une prolifération irrégulière, de se détacher et de former par suite des mitoses irrégulières, des sécrétions abnormes et des dégénérescences particulières des colonies.

Il n'est pas douteux que le *cancer* que nous prenons comme type des tumeurs malignes, se prononce au moment où l'épithéliome des revêtements ou celui des glandes montre une tendance à s'affranchir, à entrer en prolifération, à se détacher et former des colonies solides ; quittant la membrane basale ou propre, il entre d'abord sous la forme de bouchons ou de cordons solides dans les espaces lymphatiques où tous les germes d'auto-inoculation, avec tous les produits particuliers de l'épithéliome, resteront inclus au sein des colonies ou des cellules. C'est ce que nous tâcherons de démontrer, autant que nous le permettront les faits expérimentaux et cliniques, en rapprochant l'étiologie des tumeurs malignes, particulièrement celle du cancer.

ÉTIOLOGIE DES TUMEURS MALIGNES

LE RÔLE DES BLASTOMYCÈTES

Si nombreuses que puissent être les causes soupçonnées de provoquer l'apparition des tumeurs, la plus grande incertitude règne encore sur l'étiologie des tumeurs malignes. Ici encore, il nous paraît difficile de pouvoir séparer les néoplasmes épithéliaux de leurs congénères d'origine conjonctive ; mais pour être systématique nous classerons toutes les hypothèses étiologiques des tumeurs (malignes) en deux groupes :

1) Hypothèses basées sur la malformation cellulaire.

2) Hypothèses basées sur les agents pathogènes infectieux.

Dans le premier groupe nous passerons seulement en revue quelques théories admises par certains anatomo-pathologistes, nous réservant d'examiner plus en détail le second groupe avec l'extension acquise dans ces dernières années ; nous développerons surtout le rôle des blastomycètes qui a été si bien étudié cette année par M. le Dr Wlaëff.

D'une façon générale, on peut dire que depuis Laënnec et Cruveilhier, jusqu'à ces dernières années,

les études anatomiques, principalement, avaient absorbé l'attention des pathologistes.

Il semble aujourd'hui que, mettant à profit tous les matériaux acquis, les chercheurs s'orientent de préférence vers les questions de pathogénie. Aussi nous voyons quelles transformations se sont produites, depuis quelques années, dans la façon de concevoir l'inflammation, les fièvres et surtout cette affection, à manifestations multiples et si diverses appelée tuberculose et dont l'unité était tant en doute.

On connaît l'opinion de Conheim qui a rencontré des partisans ; Monod, Arthaud et ses élèves (Léopold, 1881), (Kaufmann, 1880), (Zahn, 1877), (Moss, 1887) etc... (1). Ayant à l'appui les faits expérimentaux, ils supposent qu'à une période de vie embryonnaire, il se produit fréquemment des inclusions des feuillets primitifs et qu'il en résulte une dissémination dans les tissus des masses cellulaires. Ces inclusions, sous une influence que nous ignorons, reprennent un jour leur activité et donnent lieu, par leur développement hétérochronique et souvent hétérotopique à une tumeur. Citons les travaux de Malassez (2), Tourneux (3), etc... sur l'existence des débris d'organes embryonnaires qui ont une grande aptitude à devenir le point de départ de tumeurs.

Ainsi que le thème de Critzmann (1892), qui fait inter-

(1) Léopold. Exp. Unt. über die Aetiologie d. Geschwülste (Virch. Arch. 1881)

(2) Sur les débris épithéliaux paradentaires.

(3) Tourneux et Hermann (1887), Sur les kystes congénitaux.

venir une inclusion ovulaire au lieu d'une inclusion fœtale : « Le cancer est le frère de l'individu qui le porte », disait-il. Mais toutes ces hypothèses se voient en contradictions fréquentes avec les faits d'observation ; cette conception, combattue par des faits cliniques, a été fertile néanmoins en résultats ; elle a, en particulier, fourni à la théorie épithéliale du cancer une arme puissante en lui permettant d'expliquer l'hétérotopie apparente d'une foule de productions épithéliales (1). « Un débris embryonnaire quelconque est un terrain des plus propices à l'éclosion d'une tumeur, voilà tout ce qu'il est permis de dire » (2).

Comme le cancer correspond essentiellement à un tableau microscopique caractérisé par un dérangement profond dans l'architecture et dans la direction de la prolifération de l'épithélium, ou peut bien supposer que n'importe quelle irritation mécanique, chimique ou infectieuse, agissant sur un tissu épithélial avec une prédisposition acquise ou héréditaire, peut déterminer le dérangement qu'entraîne fatalement le cortège clinique de la maladie (XIIIe Congrès international de la médecine ; Paris, 1900).

Plusieurs pathologistes admettent l'*hérédité* du cancer ; Lebert, Velpeau, Paget, Verneuil, etc... (3), en invo-

(1) Pilliet, Tribune médicale, 1889.

(2) Quénu, Traité de chirurgie.

(3) Broca, où, en moins de 70 ans, 16 membres sont morts cancéreux.

Paget, Lectures ou tumeurs.

quant à l'appui de nombreux cas où plusieurs membres de la même famille étaient atteints du carcinome.

Après avoir analysé les différentes statistiques (1) et nous basant sur nos observations personnelles, nous conclurons qu'un individu appartenant à une famille entachée du cancer a plus de chance qu'un autre de devenir cancéreux. Donc, ce n'est pas le cancer qui est héréditaire, mais la prédisposition des néoplasmes (2) ; c'est l'opinion aussi de Williams, Maylard, Percy, Dunn, etc., etc... Mais cette prédisposition ne peut-elle être causée par une intoxication parasitaire infectieuse qui amènerait au premier rang une déviation dans les phénomènes nutritifs des éléments anatomiques et des tissus ? Ce qui expliquerait la provocation préalable, antérieure aux différentes affections, des lésions cutanées des éruptions dartreuses (3), en faisant du cancer

Moore, The antécédent conditions of cancer, in Britisch méd. journ., 1865.

Walshé, The Cyclopedia of pratical Surgery, 1861.

Willams, The Familis history of cancerons patients in Brit. méd. journ., 1884.

(1) H. Snow, Sur 1075 cas. Chirurgien à Cancer hospital in Britisch méd. journ., 1888.

Fiessinger, Revue de Médecine, 1893.

Guelliot, Gazette des Hôpitaux, 1892.

(2) Hutchinson, Coats. Glascow. méd, journ., 1886.

(3) Hardy, Leçons sur les maladies dartreuses (Paris, 1858, Dict. Jaccoud).

T. G. Gilchrist et W. R. Stokes, The Journal of. experimental medical medicine, 1895, III.

Bazin, Leçons sur les affections cutanées, Paris, 1890

une manifestation tardive. Nous placerons, à la suite des causes diathésiques, les influences capables de déprimer le système nerveux, en particulier *les émotions tristes, les chagrins répétés,* etc., etc., qui entraînent des troubles dans la nutrition ; les exemples sont cités par Lasègue, H. Snow, Hugues, etc., etc. (1).

Malgré les immenses progrès faits ces dernières années dans la cytologie et la tératologie, les théories anatomo-pathologiques cellulaires ne satisfont pas l'esprit et nous laissent dans un grand découragement au point de vue de la prophilaxie et du traitement de cette maladie qui devient de plus en plus fréquente, si l'on consulte les statistiques. Donc, on se demande s'il ne doit pas y avoir une cause plus probante qui explique le mécanisme donnant naissance à ces cellules qui vont constituer un néoplasme; il faut nécessairement admettre que ce processus a besoin d'un *primum movens*, ce *primum movens* doit exister, car on ne s'expliquerait pas, par ces théories, pourquoi cette inclusion fœtale ou ovulaire a attendu si longtemps pour évoluer. Le cancer devrait alors être plus fréquent dans le jeune âge que dans la vieillesse, et c'est précisément le contraire que nous voyons tout le temps dans l'expérience clinique. De même les tumeurs malignes, qui se développent aussi fréquemment au niveau d'un point traumatisé ; il faut admettre alors la coïncidence qu'en ce point se trouve une inclusion embryonnaire, nous

(1) Hugues-Saint-Louis, Méd. Surg. journal, 1887.

ne pouvons non plus expliquer pourquoi, sans une cause surajoutée, le tissu épithélial en voie de prolifération donne si rarement naissance à une tumeur typique et si fréquemment à une tumeur atypique : l'adénome du sein, par exemple, est relativement rare et le cancer est fréquent ; une cause purement irritante peut donner naissance à un adénome dans les cellules glandulaires, mais on ne s'explique pas que par elle-même elle puisse donner naissance à un épithélium atypique.

Donc, dans cette désorganisation des cellules, il nous semble qu'il faut une cause déterminant un élément nouveau et cet élément ne peut être que de nature parasitaire, car le cancer est *contagieux, épidémique, inoculable et infectieux.*

Réellement, en rapprochant les faits qui signalent des analogies dans la marche et l'extension de la tuberculose, de l'actinomycose et le rhinosclérome avec celui du cancer (1) et voyant la vive lumière jetée sur toute l'histoire de la tuberculose par la notion de la contagion et du parasitisme, les pathologistes ne pouvaient ne pas être suggérés à nouveau, qu'il pouvait en être de même pour le cancer, d'où revient à nouveau l'idée que le cancer est une maladie infectieuse.

L'idée d'envisager le cancer comme une maladie infectieuse est déjà bien ancienne ; Peyrhile, en 1774, ayant observé le cas d'un homme qui, pour soulager sa femme

(1) Follin et Duplay, Cornil et Ranvier (1881).

atteinte du cancer, avait eu l'idée bizarre de lui sucer le mamelon et eut le cancer à la gencive, Peyrhile, disons-nous, eut l'idée de tenter l'inoculation des chiens en leur injectant des débris de tumeurs. Cette idée fut interprétée différemment à plusieurs reprises ; dans ces dernières années on constate que la littérature médicale s'enrichit de plus en plus avec des faits observés, qui sont trop nombreux pour être dûs à de simples coïncidences, et qui plaident en faveur de la conception que les tumeurs malignes doivent être une maladie infectieuse.

Le cancer est-il une maladie épidémique ? Il serait certainement de mauvaise interprétation de le comparer à une de ces grandes épidémies qui dévastèrent l'Europe, comme le typhus, le choléra ou la peste, mais néanmoins il semble que, dans certaines circonstances, cette maladie puisse prendre des allures épidémiques. Ainsi qu'Arnaudet (1), de Cormeilles, a remarqué que le cancer sévit dans certaines régions du Calvados et de l'Eure, où la mortalité par le cancer fut en 8 ans de 14,8 0/0 de la mortalité générale, alors qu'à Paris, pendant la même période, le chiffre n'atteignaitque 4,160/0.

On a voulu incriminer l'eau qui sert à la fabrication du cidre, mais nous l'attribuons plutôt à la grande consommation des fromages trop faits et des différents fruits à moitié gâtés, dans la moisissure desquels nous avons pu ensemencer et cultiver, avec le Dr Wlaëff, des

(1) Arnaudet, Normandie médicale (1889-90).

cultures pures de blastomycètes ; ce qui explique l'enquête faite par Brunon (1) qui n'a aucunement confirmé l'hypothèse d'Arnaudet.

Rabulet observa à Bourgthéroude, du 1er janvier au 1er avril 1888, *douze* cas de cancer contre *trois* cas de tuberculose. Fiessinger nous apprend qu'à Saint-Claude, la ville basse sise au bord d'une petite rivière, La Bune, renferme un grand nombre de cancéreux, alors qu'on n'en observe aucun dans la ville haute. Mathieu releva, à Cormoranches, dans *huit* maisons voisines *neuf* cas de cancer en 14 ans. Suivant la statistique du Dr Behla, dans la ville de Lukau on constate une progression constante dans le faubourg de *Kalou*, où l'altitude est moindre et l'humidité plus grande ; de plus, on a pu voir que quelques maisons étaient de véritables foyers de cancer, le cancer s'attaquait de préférence aux habitants de certaines rues et même de certains côtés des rues.

Gueillot a rassemblé 23 faits inédits de maris qui furent atteints du cancer de la verge après que leurs femmes furent atteintes du cancer de l'utérus ; il existait des maisons à cancer, une véritable petite épidémie qui pouvait affecter un groupe de maisons, un village, une région (2).

Molière rapporte ce cas singulier d'une maison habitée en dix ans par quatre familles, étrangères les unes

(1) Brunon, Enquête sur le cancer en Normandie, à Rouen, 1893.
Niquet, Recherches sur le cancer en Normandie. Thèse à Paris, 1895.

(2) Gueillot, *Loc. cit.*

aux autres, donc sans la dépendance de l'hérédité, où il y eut 4 cas de cancer. Fiessinger observa également une maison où une personne mourut de cancer, peu de temps après deux autres locataires mouraient également de la même maladie.

Les preuves cliniques démontrent que certains cas sont des exemples probants de contagion que le cancer est infectant et contagieux. On fait observer que le cancer se développe le plus souvent dans les points de l'organisme en rapport constant avec l'extérieur, où les parasites venus du dehors peuvent facilement s'introduire, tels que la bouche, l'estomac, le rectum, l'utérus, le sein (1), etc... Le cancer utérin est également plus fréquent chez les femmes ayant eu des enfants, et il n'est pas impossible que cette circonstance soit simplement due à ce que l'utérus est plus facilement perméable aux germes venant de l'extérieur, ainsi que nous le voyons chez notre malade, page 84, observation que nous devons à la bienveillance de M. Moreau.

Budd a vu un chien mourir de cancer à la langue parce que son maître atteint de cancéroïde à la lèvre, se faisait fréquemment lécher sa tumeur par ce chien favori ; de même, une bonne qui soignait sa maîtresse atteinte de cancer de l'utérus, mourut par un cancer de l'aisselle : Mac Ewen (2) cite quelques observations,

(1) Andrews, Journal amer. méd. Assoc., 1889, page 738. Gueillot, Union Méd., 1891.

(2) Mac Ewen, Glascow, méd. journal, 1886.

rapportées par Voston et Mayo, de cancer du pénis chez les hommes dont leurs femmes avaient ou eurent plus tard un cancer de l'utérus, ainsi que de coexistence du cancer chez les gens vivant en commun.

Damachisno, Langenburbeck, Michaux et Brouardel rapportent des cas semblables avec observations ainsi que Demarquay, Thomas, Caseny, Dupont et Heys. Citons aussi les cinq observations de Halle, dans lesquelles le mari et la femme ont été atteints l'un après l'autre de néoplasmes. Lucas, Gueillot, Arnaudet et Fabre (1) ont de même relaté des exemples de cancer atteignant des personnes vivant en commun, mais sans aucune parenté. Molière et Dives ont vu 3 cas de transmission du cancer par la pipe. Moreau rapporte qu'un pharmacien eut un épithélioma de la face en pansant sa belle-mère atteinte de néoplasme ; d'après Dives, une femme eut un néoplasme au doigt après avoir lavé le linge de son maître cancéreux.

De tous ces cas, quelques-uns peuvent cependant objecter que tous ces malades contagieux et contaminés vivaient de la même vie et ont pu, dans les mêmes circonstances, prendre le cancer d'une même source sans se le transmettre mutuellement. C'est très peu probable, mais il n'est pas toujours facile de rejeter cette hypothèse ; cependant nous savons qu'un grand nombre de chirurgiens ont été victimes d'accidents arrivés en opé-

(1) Cazin, Thèse des origines et des modes de transmission du cancer, 1894.

rant des cancéreux. Citons d'abord le cas d'Alibert et de trois de ses amis qui s'inoculèrent le cancer et moururent cancéreux ; puis celui d'un chirurgien de Saint-Tomas Hopital qui eut un cancer de la langue après avoir goûté de la sanie cancéreuse. Citons encore Emson, qui meurt de cancer 8 mois après s'être coupé en opérant un cancéreux. Budd, qui a vu mourir cinq chirurgiens de l'hospice en 10 ans. Guennouprez, qui vit une ulcération cancéreuse se développer à la place d'une pustule d'acné sur la main d'un médecin qui avait pansé un cancer utérin ; et lui-même eut pendant 17 mois un papillome sous l'ongle à la suite d'une blessure faite en opérant un épithélioma de la face.

On a cherché par expérimentation à démontrer que la contagion peut se faire de l'homme à l'homme, de l'homme à l'animal et de l'animal à l'homme. Un certain nombre d'expériences sont restées négatives, telles celles de Leblanc, Rinne, P. Bert, de chat sur chat, Cazin, de chien sur chien, etc... D'autres essais ont donné des résultats positifs : dans le cancer des animaux on est arrivé à l'obtenir avec la plus grande facilité d'un animal sur un autre animal de la même espèce. Goujon fit des essais sur un cobaye ; Hanau et Eiselberg ont pu transmettre le cancer de rat à rat (1), Klink, de cheval à cheval ; Mérinsky, Welir sur des chiens, Moreau sur des souris blanches. Ce dernier au-

(1) Hanau, Huitième congrès de Médecine Intern. de Wiesbade Semaine Médicale, pages 139–142, 1889.

teur est même parvenu, en greffant dans l'aisselle et dans l'aine chez les souris des fragments d'un épithélioma cylindrique pris chez une autre souris, à obtenir des tumeurs secondaires présentant tout le caractère histologique de la tumeur primitive et des généralisations viscérales.

Hahn (de Berlin) avait fait, avec succès, une transplantation à une malade, atteinte du cancer incurable, dans une région saine, qui s'y développa, engendrant tous les caractères histologiques de la première tumeur. Un chirurgien français, qui a répété cette expérience avec les mêmes résultats, a voulu garder l'anonymat, non sans raison, sachant bien que la postérité ne verrait dans cet acte qu'un crime de lèse-humanité.

Il semble que les expériences faites depuis Peyrioule, en 1874, pour démontrer la transmission du cancer de l'homme aux animaux et en passant par Dupuytren, Langenbeck, Lebert, Billroth, Villemin, etc., où l'on a usé de la greffe sous la peau ou dans le péritoine, ont été peu concluantes en l'absence d'examens histologigiques suffisants.

Dans ces dernières années seulement, Francotte et de Rechter (1) ont pu voir se développer un carcinome au point d'inoculation avec métastases dans les ganglions. En 1893, Mayet (de Lyon) (2), en triturant des fragments

(1) Francotte et de Rechter, Acad. Roy. de la Belgique, 1892.
(2) Académie des sciences, 1893.

de cancer du sein dans de la glycérine pure et faisant une injection de cette solution glycéronée étendue d'eau chez le rat, a vu se produire dans le rein droit un néoplasme épithélial (1).

Quant à l'auto-contagion ou auto-inoculation, elle semble bien réelle ; il n'est pas rare, en effet, de voir un individu atteint d'un cancer de la langue s'inoculer lui-même au point où cette langue vient en contact avec les régions voisines ; ou de voir le cancer d'une paroi de la vessie sur la paroi opposée. Waldeyer et Quinke ont vu le cancer se greffer au niveau de la piqûre faite avec un trocart pour évacuer une ascite cancéreuse (2). Sippel vit des nodules cancéreux se développer au niveau des points de suture faits dans une laparotomie. Kaufmann rapporte le cas d'une vieille femme atteinte du cancer au dos de la main puis à l'angle de l'œil.

Donc, tous ces faits semblent démontrer que les tumeurs malignes doivent être une maladie infectieuse causée par des agents vivants ; chacun connaît les cas de généralisation rapide du cancer où certains organes sont farcis de petits nodules cancéreux (péritonite cancéreuse). Suivant les dernières recherches anatomo-pathologiques, on doit encore attribuer un caractère infectieux aux tumeurs malignes, parce que, comme dans les foyers septiques microbiens, on constate une

(1) Boinet, Congrès de Lyon, 1894.
(2) Cazin Thèse, Paris 1894.

série de modifications de la cellule parenchymateuse plus dégénératives et de véritables métastases que l'on rencontre chez les malades atteints d'autres maladies infectieuses.

Ebsthein et Conheim (1) ont constaté des dégénérescences graisseuses des muscles chez les malades atteints du cancer. Lubarsch (2), après l'examen histologique de 14 cas de cancer, a constaté sur 11 cas une dégénérescence de la moelle épinière avec prolifération secondaire de la névroglie et surtout des cordons postérieurs de la racine postérieure des nerfs afférents. De même, Faur, dans une étude sur la physiologie de la douleur chez les cancéreux, sans compression en cause, a voulu invoquer les névrites périphériques ascendantes d'origine toxique.

D'autre part les études plus approfondies sur la marche des tumeurs malignes nous montrent que nous avons affaire à un processus non pas local mais général ; il suffit de nous rappeler que chez beaucoup de ces malades nous observons une élévation de la température (3), augmentation du foie et de la rate, de la fièvre, irrégularité du pouls, apparition de l'albumine dans l'urine et augmentation de toxicité de l'urine (Gandier, Hill et Meyer Wlaëff (1.)

Avec 43 centimètres cubes de l'urine de notre ma-

(1) Allg. Pathol., Bd I. 1882.

(2) Zeitschr. f. Klin. Méd. 1897, t. XXXI, 5-6, p. 389.

(3) Fretel, Thèse de Paris, 1896.

(4) Wlaëff. Etiologie et Séroth. Tum. malignes (Wratch. 1901 n°s 25 et 26).

lade, observation VI, nous avons pu provoquer des accidents comateux chez un lapin de 1450 grammes par voie intra-veineuse et exagération des déchets ; Müller, Klemperer, Moraczewski, etc...

Cette maladie diffère des autres maladies infectieuses par sa marche chronique, elle provoque un trouble de la nutrition, du système nerveux et la désorientation de la cellule de l'organisme et produit une cachexie et une modification des organes hémato-poétiques : La leucocytose se produit et on constate une diminution sensible des globules rouges et de l'hémoglobine, diminution de la quantité du sang, abaissement de l'alcalinité du sang, souvent on a décélé la présence d'acétone et d'acide acétyl-acétique, signe d'un vice profond de la nutrition, Quinquaud (1), Rezi, Marotta, Jaksch, Klemperer, Orlowski, Moraczewski, etc.

Il nous a été donné plusieurs fois avec M. Wlaëff d'examiner, sous le microscope, les tumeurs produites chez les rats et de ne trouver qu'un grand nombre de cellules géantes, sans déceler le parasite, quoique nous ayons reproduit ces tumeurs en inoculant une culture de blastomycètes.

C'est donc une preuve de plus en faveur de l'infectiosité des tumeurs malignes et l'on doit toujours soupçonner, si ce n'est affirmer, que ce sont les germes in-

(1) Quinquaud, Cr. Acad. des sciences, t. LXXII, page 487.
Rubinstein, Zeitch. p. Physiol., 1895.
Moraszewski, Zeitch. Phys. chim., 1896. Z
t. XXXIII, page 384. 431.

fectieux qui attaquent les tissus, tels les quelques cas rapportés par le professeur Cornil, qui lui avaient été envoyés par M. Duret (1).

Les tumeurs malignes ont donc tous les caractères qui se retrouvent dans les grandes maladies infectieuses; la découverte de cet agent spécifique vivant, parasite provocateur pathologique, et la connaissance de pouvoir obtenir une culture pure en reproduisant la même maladie chez les animaux, nous permettront d'affirmer la cause et la prophylaxie d'une affection aussi rebelle et la guérir plus facilement.

C'est vers la réalisation de ce problème que s'orientent la plupart des recherches contemporaines qui sont d'une haute importance.

En 1887, il sembla que la question était tranchée; une série de publications nous annoncèrent que le microbe du cancer venait d'être mis à jour.

Rappin, Acheurlen, Domingos, Freir ont prétendu avoir isolé et cultivé la bactérie des tumeurs malignes de l'homme; mais les recherches suivantes de Schill (2), Lampias (3), Franck (4), Nepveu (5), P. Kübasoff (6), Singer (7), Ballance et Shattock (8), sur l'exis-

(1) Cornil et Ranvier.

(2) Schill, Soc. Médic. de Berlin, 1887.

(3) Cité par Kirmisson.

(4) Franck, Münich méd. Wochenschcr., 1888.

(5) Nepveu, Bull. de l'Acad. des sciences, 1888.

(6) Kübasoff, Moscou Proced. of the thurd meeting of Russian, méd. Saint-Pétersbourg, 1889.

(7) Singer, Berliner. Klin. Wochenschrift, 1888.

(8) Ballance et Shattock, Bristisch. méd. journ., 1887.

tence de ces microbes ont démontré qu'ils peuvent être simplement témoins du trouble cellulaire ou introduits par une imperfection technique. De même, M. Wlaëff a eu l'occasion, dans la clinique de M. le Prof. B. M. Tarnowski, d'isoler un bacille des multiples tumeurs cutanées d'un cancéreux et du sang de ce malade avant et après la mort. Ce bacille (*Proteus hominis septicus*) était très virulent pour le cobaye et le pigeon. Nous avons pu isoler aussi, d'un malade, une culture pure de (*colis comunis*) très virulent en constatant en outre des coccus associés à des blastomycètes ; mais, tout cela, il faut le regarder comme des infections secondaires des tumeurs déjà ulcérées.

D'autre part, on a constaté qu'il y avait, chez les lapins, une maladie spéciale avec formation des tumeurs, prolifération des canaux biliaires dont l'examen microscopique a décelé des coccidies. En se basant sur ces faits, on a émis l'hypothèse que les coccidies sont les vrais parasites du cancer. Par cette hypothèse séduisante, on a cherché à établir et invoquer les coccidies comme des parasites spécifiques des tumeurs malignes (Neisser (1), Pfeiffer) (2). Parallèlement à ces recherches qui attiraient toute l'attention des observateurs, Biodini, Heidenhaim, Ruffer ont voulu mettre en évidence la formation des vacuoles intra-cellulaires, par les examens microscopiques et par les fixations et colorations

(1) Ueber des Epithélioma (Zeitschrift f. Dermologie, 1888).

(2) Beitrage zur Kenntniss der Pathogenen Grégarinen Zeitschrift f. Hygiène, Bd. III et V, 1888.

spéciales (safranine-hématoxyline) des inclusions d'un parasite intra-cellulaire en pleine couche sous forme de corps ronds, munis d'une membrane épaisse et réfringente.

Darier (1), en 1889, Pfeiffer (2), 1888, Albarran (3), Malassez les considéraient comme des sporospermies, coccidies. Ces êtres uni-cellulaires, sous forme de masses protoplasmiques amœboïdes, quelquefois munies de flagella, susceptibles de s'entourer d'une membrane et se multiplier, étaient recherchés par d'autres observateurs.

Peu de temps à la suite de ces travaux et après la thèse de Wickham (Elève de Darier) parurent les recherches de Nils-Sjöbring, 1890 (4), de Clarke (5), de Thomas (6), de Ruffer (7), de Plimmer (8), de Foa (9), de Soudakewitch (10), etc..., etc..., qui se sont montrés

(1) Bullet. de la Biologie, 1889 et Annal. de dermat, et syphilis, p. 234-243.

(2) Zeitschrift für Hygiène, 1888, t. III et V.

(3) Fabre, Domergue, Ann. de Micrographie.

(4) N. Sjöbring, Forstschr. der méd., 1890.

(5) Clarke, Transact. of. the path. soc. of. Lond., 1892.

(6) Thomas, Ueber eigcuartige Parasitare organismenin deu épithelium der carcenome. Forstchr. der méd. 1889. Bd. VII, p, 413.

(7) Ruffer, Brit. méd. journ., 1892, p. 993 et Soc. de biol., 1893.

(8) Sur le mod. de reprod. des parasites du cancer, Plimmer et Ruffer, p. 836.

(9) Uber die Krebsparasit. Centr. f. Bactér. 1892, Bd. XII.

(10) Recherches sur le Parasit. intra-cellul. chez l'homme (Ann. Pasteur 1892) ; Centr. f. Bactér. 1883.

partisans de la théorie coccidienne. Se basant sur les phénomènes dégénératifs qu'on observe souvent chez les lapins, que les sporozoaires provoquent une hypertrophie des cellules épithéliales avec prolifération des canaux biliaires (coccidium uniforme) des intestins (coccidies du mouton) on a voulu attribuer aux coccidies l'avantage d'être les parasites des tumeurs malignes. Depuis onze années de recherches, aucun de ces auteurs n'a pu isoler ni cultiver les coccidies, ni même reproduire cette maladie chez les animaux. D'autre part, nous observons des proliférations dans les canaux biliaires chez l'homme atteint d'ictère catharral, sans en constater des coccidies ; donc, il est plus que probable que ces derniers ne sont pas des agents spécifiques pour la production de cette maladie, mais simplement des agents accidentels.

Certains auteurs prétendaient avoir cultivé les coccidies (Bosque, Société Biolog., 1901) après avoir pris des morceaux de tumeurs malignes et les avoir placés un certain temps dans un milieu liquide, à l'examen microscopique, ils trouvèrent des corps semblables aux coccidies, mais sans pouvoir aller plus loin et reproduire ni la culture pure ni la maladie.

M. Wlaëff, qui fit les mêmes manipulations, obtint en un mois de la culture pure de blactomycètes ; nous avons pu le répéter ensuite avec son concours : Si l'on prend les morceaux de tumeurs malignes non ulcérées par voie stérilisée et anaérobique, et les mettant dans un milieu liquide spécial (bouillon de culture préparé

par le procédé de Plimmer), bouillon de tumeurs cancéreuses, sel tartrique 1 0/0, sucre de raisin 2 0/0, quelque temps après on constate, en laissant à la température de 36°, les mêmes figures qu'a constatées M. Bosque et un mois après cet ensemencement soit aérobique ou anaérobique, on a pu obtenir des cultures pures de blactomycètes (fig. 1).

Savtchenko (1), Soudakewitch et Padwyssotzki ainsi que Ruffer qui se sont principalement efforcés de retrouver les différents stades de reproduction caractéristiques des sporozoaires, en découvrant des coccidies à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule, ont certainement fait les tentatives les plus sérieuses pour démontrer leur présence dans le cancer.

Mais ici encore les différentes interprétations sont variées et loin d'être en accord.

Il est difficile de se convaincre s'il s'agit là d'une évolution atypique d'un élément de la cellule cancéreuse (sphère attractive) ou d'une évolution normale (l'archoplasma pour employer le terme cytologique). Borrel (2), en étudiant la formation du spermatozoïde chez les cobayes, a constaté par la fixation de Flamming (coloration au rouge de Magenta suivi du picro-indigo-carmin) les mêmes figures : Une sphère archoplasmique nettement individualisée, dans laquelle se trou-

(1) Broman, Anat. Anzeiger, 1900.

(2) Heidenhaim, Archiv. fur. mic. anat. Bd. XVIII, 1894. Borrel. Ann. Pasteur, t. XV, février 1901, p. 58-66.

vent un ou deux chondrosomes en diplocoques ; pareille concordance était constatée aussi par Broman, Heidenheim.

Les figures de ces auteurs n'entraînent pas la conviction ; l'étude de cette question récemment entreprise par plusieurs observateurs italiens, notamment Sanfelice et Roncali, ont émis l'opinion d'après laquelle les corps ronds intercellulaires du cancer doivent être rangés dans le groupe des blastomycètes, levures.

Sawtchenko (1) lui-même, dans un mémoire paru en 1898, passe à la théorie des levures et identifie par les blastomycètes toutes ces figures d'amibes, de corpuscules-germes, qu'il avait obtenues par ces préparations des tumeurs et du pus d'une femme atteinte d'abcès multiples et qu'il classait avant parmi les sporozoaires, ainsi que nous venons de le discuter.

Plimmer (2) aussi interprète comme levure les figures que jadis il avait décrites comme coccidies ; enfin il est impossible de nier la très grande analogie des corps de N. Sjöbring et de Sawtchenko en voyant les quelques figures qui démontrent leur ressemblance morphologique.

Ce sont toujours de petites masses rondes uni-cellulaires encapsulées renfermant un ou plusieurs grains

(1) Sawtchenko, Arch. Rus. 1898, juin, p. 671.

(2) Plimmer, Cent. f. Bact. Abth. I, 1899.

arrondis en fuseaux ou croissant de chromatine dans un protoplasme homogène.

En 1890, Russel a eu l'occasion d'observer dans les tumeurs malignes, une espèce de corps qui ressemblait à des levures ; après vinrent les découvertes de Busse, en Allemagne, et de Curtis, en France, qui ont prouvé l'existence dans certains cas diagnostiqués comme tumeurs (cystosarcome dans le cas de Busse), en masses molles une quantité de cellules qui présentaient toutes les propriétés de levures.

Mais l'idée de rechercher le rôle des levures dans l'organisme revient déjà depuis longtemps à Claude Bernard (1) qui fut le premier à injecter au lapin des levures de bière avec du sucre de canne pour voir la fermentation ; il constata que les animaux succombaient de cachexie au bout de quelque temps (un mois).

Popoff (2), en renouvelant l'expérience sur des chiens, remarqua élévation de la température, septicémie, collapsus et mort. Neumayer (3) a constaté que les levures (sacchoromyces apiculatus torula et levures alcooliques) après avoir traversé le tube digestif, provoquent de la gastro-entérite, en faible dose dans le sang élèvent la température, et en grande dose déterminent

(1) Claude Bernard, Arch. génér. de méd., 1848, XIV, p. 83. Leçons de physiologie expérimentale, I et IX.

(2) Popoff, Berl. Klin., Wochens., 1872, n° 43, p. 518.

(3) Neumayer, Users. u. die Versch. Hefenarten. Arch. f. Hyg., t. XII, 1891.

l'hypothermie, collapsus et la mort. Raum (1) a expérimenté dix-sept cultures différentes sur des lapins et a observé les mêmes phénomènes ; de plus, il a remarqué qu'à la suite d'infections hypodermiques se forment des néoplasmes, qui se transforment après en masse caséeuse de levures et de leucocytes.

Dans ces dernières années les observateurs signalent la présence de levures dans les différents processus morbides, notamment dans les néoplasmes malins de l'homme et des animaux. Ils ont obtenu des cultures pures de ces champignons et ont provoqué avec, la formation de tumeurs glaireuses chez les rongeurs. M. Otto Busse (2), dans son cas, cite une généralisation de levures dans tout l'organisme de sa malade (femme atteinte d'un sarcome ramolli et d'abcès multiples). Il désigne même cette maladie sous le nom de *saccharomycosis pominis* et la compare à *l'actinomycose*.

D'après cet auteur qui a isolé des cultures pures de levures de sarcome, quoique les expériences sur les animaux n'aient pas produit de tumeurs malignes, le rôle des blastomycètes n'est pas diminué dans l'organisme humain pour la production des tumeurs, car leur valeur dépend beaucoup de l'âge, de l'espèce et de

(1) Raum, Zur Morph. u. Biol. de Sporosspilz, Zeitschr. f. Hyg. 1891, X.

(2) Busse, Ueber Saccharom. Nomin Virchow Arch., 1895, CLX, p. 23-46.

l'état de réceptivité de l'animal ; donc cette question doit être envisagée (1).

Curtis (2), de Lille, en inoculant les levures virulentes qu'il avait isolées de chez une malade atteinte de tumeur myxomateuse, a obtenu des effets pathogènes ; chez les souris et les rats, les inoculations péritonéales ont déterminé la formation de tumeurs composées des tissus conjonctifs et des levures. Plimmer (3), faisant des recherches étiologiques du cancer pendant six ans sur 1278 tumeurs cancéreuses a trouvé, tout dernièrement, dans 9 cas, de nombreuses inclusions dans les cellules et, dans 2 de ces cas, il a pu isoler des cultures pures de levures. De plus, chez une femme âgée de 35 ans, atteinte d'un cancer du sein qui s'était formé et développé en deux mois, l'auteur a trouvé, sur les coupes, des inclusions cellulaires ; en transportant un morceau de cette tumeur pris au moment de l'opération (par le moyen de stérilisation et anaérobique dans un milieu spécial, bouillon de tumeur cancéreuse : 1 0/0 de sel tartrique et 2 0/0 de sucre de raisin), il a réussi à isoler une culture pure de levure dont la virulence était prouvée sur les cobayes, chez lesquels elle déterminait

(1) Otto Busse, Expérim. unters ub. Sacchar. Virchows, Arch., 1896, CXLIV, p. 342. Die Acfemnals. Krankh., Berlin, 1897.

(2) Curtis, « Contribution à l'étude de la saccharose humaine ». Annales de l'Institut Pasteur, 1896. La Presse Médicale, 1895, 28 sept. Soc. de biologie. 1895, novembre.

(3) Plimmer, Cent. f. Bact. un Parasitenk. 1899, XXV, p. 805-809.

une tumeur de type endothélial. De même San-Felice (1), cherchant dans le milieu ambiant à isoler des levures et inoculant des animaux, obtint de pareilles tumeurs avec des blastomycètes isolés, des prunes, (désignés sous le nom de *saccharomyces néoformens*) ainsi que d'un cancer primitif du foie d'un cheval qu'il a nommés *Saccharomyces lytogènes*. Il a également trouvé des blastomycètes dans les tumeurs cancéreuses de l'homme. D'après de longues expériences faites sur des cobayes, des rats, des chiens, des ânes, des brebis, des poules, des coqs, etc., ce dernier auteur a remarqué qu'il se produit, après l'inoculation, chez les uns de la septicémie, chez les autres des abcès, chez d'autres enfin des tumeurs au point d'inoculation et des métastases dans les ganglions lymphatiques. Il conclut même affirmativement que les blastomycètes sont la vraie cause de production des tumeurs malignes chez l'homme et il trouve une identité absolue entre les blastomycètes et les inclusions cellulaires prises pour des coccidies. Le professeur Podwyssostzki (2) a fait tout dernièrement des expériences et a obtenu, en inoculant des spores *de Myxoamibe* (*Pasmodiophora brassicæ*), isolé du chou-fleur, des tumeurs qui peuvent être rangées dans le groupe des granulomes. Il démontre aussi

(1) San-Félice, Zeitschr. f. Hyg., t. XXI, p. 32-56 ; t. XXII, p. 171 ; t. XXIX, p. 394-417. Contrabl. f. octr. u. Parasitenk, 1895, XVII, p. 113-625 ; XVIII, p. 521 ; et 1898, XXIII, p. 276-311.

(2) W. Padwissotzki (Presse méd. Paris, 14 février 1900). Etude. Exemp. sur le Parasitisme des tumeurs.

qu'une inclusion cellulaire, d'origine indubitablement parasitaire, peut être presqu'invisible dans le protoplasme de la cellule de la tumeur.

Roncali (1) a constaté des blastomycètes dans le cancer adénoïde de l'ovaire chez une femme morte 12 jours après l'opération, avec des symptômes de néphrite aiguë.

La tumeur ovariaque était de la grosseur d'une tête de nouveau-né. On voyait, à la coupe, des canalicules au lieu des fibres ; histologiquement, cette tumeur était composée de tissus conjonctifs de directions variables, les canalicules disposées en plusieurs couches affectant un labyrinthe tapissé d'épithélium cylindrique ; entre le tissu conjonctif et l'épithélium, on voyait des leucocytes. L'auteur a inoculé cette tumeur à un animal et a obtenu une néoformation de la même nature, dans laquelle il a trouvé les mêmes blastomycètes. Il a constaté aussi la présence de blastomycètes dans 5 autres cas de sarcome, d'ischion, de l'orbite et des globes oculaires, et affirme sa conviction par l'opinion de San-Felice que les blastomycètes sont les parasites des tumeurs malignes.

Maffucci et Luigi Sirleo (2) ont fait des recherches bactériologiques sur 39 différentes tumeurs de l'homme et des poules et ont relevé la présence de blastomy-

(1) Roncali, Centralbl. f. Bakt. 1895, n° 14, p. 353-368, n° 15, p. 432-434.

(2) Maffucci et Sirleo, Zeitschr. f. Hyg., 1898, XXVII, uber die Blastomyt. als infectionerr. bei bösart. Tumor.

cètes de différentes catégories : blancs, roses et rouges. D'autre part, l'examen histologique des testicules d'un chien (après l'inoculation) après expérience montre la prolifération de l'épithélium des tubes séminifères, prolifération rappelant celle du cancer. Les auteurs conclurent que les néoplasmes malins sont une affection infectieuse engendrée par un seul parasite donnant une grande valeur au rôle des blastomycètes qu'ils jouent dans le processus de la formation des tumeurs malignes, sans exprimer une opinion arrêtée.

En 1895, T. Caspar Gilchrist et W. R. Stokes (1) ont isolé la levure chez un malade de 33 ans souffrant depuis 11 ans d'une affection cutanée ; le malade n'avait eu ni la syphilis, ni la tuberculose, l'affection avait débuté par une simple saillie sur l'oreille droite qui s'ulcérait et augmentait progressivement en se cicatrisant par des tissus couleur pâle, pour gagner successivement toute la figure, le cou, jusqu'à la septième vertèbre cervicale. Le processus avait atteint encore la main droite, le côté droit du scrotum et la jambe droite jusqu'au genou, les paupières, le menton et le côté droit de la langue, qui avait épaissi, et avaient pris l'aspect de cancroïdes. L'examen histologique a montré de nombreux corpuscules ronds, des cellules polynucléaires, des cellules géantes, et dans certains endroits des levures entourées de leucocytes.

(1) T Cos. Gl. S. W. R. H. The journal of expérimental médecine, 1895, III.

Les auteurs ont pu isoler la culture pure des blastomycètes et les ont expérimentés en inoculant, soit sous le péritoine, soit sous la veine jugulaire, des cobayes et des rats qui se sont montrés réfractaires, tandis que sur les moutons, les chevaux, les chiens, ils ont pu constater la formation de tumeurs dans les poumons et dans la plèvre avec un caractère inflammatoire.

Certains auteurs sous un simple examen microscopique ont pris les blastomycètes pour des corpuscules adipeux ; mais Rooswell-Park (1) (de Buffalo), examinant les tumeurs, a trouvé des corpuscules adipeux non solubles dans l'éther ; en les inoculant aux animaux, il a pu reproduire des tumeurs et les a retrouvées dans les ganglions lymphatiques. Nous retrouvons presque toujours, en sacrifiant les animaux 4 jours après l'inoculation, une culture pure de blastomycètes de la même espèce dans le système lymphatique et sanguin de virulence plus forte. Enfin M. Rooswell-Park est d'avis que les tumeurs malignes doivent avoir pour cause des parasites et que ces parasites sont multiples, car les tumeurs même diffèrent entre elles. L'auteur a trouvé les corpuscules ressemblant à des levures dans l'exsudat péritonéal d'un homme atteint d'une tumeur du mésentère avec lesquelles il a reproduit des tumeurs semblables chez les animaux ; il obtint de plus plusieurs cultures de levures isolées des tumeurs de

(1) Roosvel-Park, Buffalo médic. journal, 1900, mars, cité par Philadelphie, médic. journal, 1900, juin.

l'homme dont chacune présente un caractère polymorphe.

Le professeur Léopold (1), de Buda-Pesth, a étudié aussi depuis 1894, avec Rosenthal, la structure des tumeurs malignes de l'homme ; suivant leurs nombreuses recherches, ils ont constaté des corpuscules ronds, brillants, qui ne ressemblaient ni à des coccidies ni à des cellules pathologiques. Après l'inoculation du suc de ces tumeurs aux animaux, ils ont reproduit des tumeurs à type épithélial dont la périphérie (ou couche superficielle) n'était autre chose que des blastomycètes. Ils ont également réussi à isoler une culture pure de blastomycètes des tumeurs non ulcérées du foie, de l'ovaire, de la rate, de l'utérus, etc... Ces expériences faites sur le cobaye, le lapin et le rat (testicule du rat) ont donné une tumeur sarcomateuse et ils en concluent que les blastomycètes doivent jouer un rôle dans la formation des néoplasmes malins.

M. Ludwig Hectoen (2) a isolé la levure d'un homme âgé de 42 ans atteint d'un adénome à la jambe droite ; histologiquement diagnostiquée cette levure se montrait très virulente pour les souris, les lapins et les rats. De même que le professeur Pavlowsky (3) et Nesczadimenko (de Kieff), en faisant des expériences avec des levures

(1) Léopold, Bull. Méd., 1900, 9 août, p. 944.

(2) Ludwig Hectoen, The Journal off. expérimental Médecine, 1899, n° 314, p. 261 (Cité Presse médicale, 1900, 9 juin).

(3) Pavlowsky, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk u. inf., 1899, n°s 2 et 3, p. 55-58.

virulentes, ont déterminé chez les animaux (chiens, rats, souris, cobayes, etc..,) la formation de tumeurs composées du tissu conjonctif ; ils trouvèrent également des fibroblastes, des cellules géantes et des tissus conjonctifs jeunes.

Colpe (1) a également trouvé les blastomycètes dans le liquide excrété du vagin et dans les cellules chez une fille de brasseur atteinte de vaginite ; il n'attribue qu'à la levure la cause de cette affection.

M. Karovine, assistant de l'Académie de Saint Pétersbourg, chef de Laboratoire d'anatomo-pathologie de M. Winogradoff, a isolé une culture pure très virulente d'un cancer secondaire du foie après une opération du cancer de l'estomac.

Dernièrement, M. Wlaëff (2), partant avec l'idée de rechercher si les cobayes et les lapins étaient immunisables, en étudiant le processus agglutinatif des blastomycètes sur le sérum obtenu et voir si les blastomycètes produisent des toxines, a élargi le cercle de ses recherches et étudia le rôle pathologique des levures qui a été l'objet d'une séance à l'Académie de Médecine de Paris (12 juin 1900).

L'auteur fit ses expériences avec différentes cultures :

(1) Colpe, Hefezell. als Krankheitzerrég, in Weibl. Génit. (Arch. f. Gyn, Bd. 47).

(2) Wlaëff, Presse Médicale, Paris, mars 1901. Blastomycètes dans la pathologie humaine. Comptes-rendus des séances de la Société de biologie, 1er décembre 1900.

Bull. et mémoire de la Société de chirurg. de Paris, 27 nov 1900 et 13 février 1901, nos 6-7.

celles de Curtus, de San-Falice et celles isolées par Plimmer, provenant du cancer du sein d'une femme, enfin il refit les mêmes expériences avec des cultures isolées par lui-même provenant d'un sarcome et d'un cancer de l'homme sur 510 animaux (souris, rats, cobayes, lapins, pigeons, oies, chats, chiens, poules, coqs, singes et ânesses) en leur inoculant dans le péritoine ou sous la peau, à de certains dans la veine auriculaire, dans l'uretère, le cholédoque, etc., etc., une émulsion de ses cultures sur gélose, vieille de quatre à cinq jours.

Par ces expériences qui sont fort bien exposées par l'auteur, en injectant dans la cavité péritonéale de ces animaux quelques-unes de ces cultures 1/8-1/12 ou 1/14 sur gélose, on observe toujours ou à peu près les mêmes phénomènes ; certains de ces animaux succombèrent de la septicémie, d'autres d'anémie et cachexie, d'autres enfin par la généralisation des tumeurs, provoquées par ces injections qui avaient l'aspect de tumeurs inflammatoires (granulomes). Ces tumeurs envahissaient souvent tout l'organisme et l'examen microscopique montrait toujours des blastomycètes plongés dans les travées du tissu conjonctif ; parfois rien que des blastomycètes munis de prolongements et de débris d'organes détruits.

Tout en faisant ces recherches, M. Wläëff immunisait des cobayes, des lapins, des pigeons, des ânesses, des oies pendant 12 à 15 mois et obtint un sérum qu'il employa pour provoquer la résistance chez ces animaux.

En injectant de ce sérum aux rats, sous la peau, et leur inoculant en même temps de la culture de blastomycètes dans le péritoine, de façon à retarder le processus, M. Wlaëff arrivait à obtenir une sorte de réaction défendante de l'organisme, grâce à la chimiotaxie positive existant entre les blastomycètes et les leucocytes ; ce processus devenait si lent qu'il arrivait jusqu'à l'épithélium de l'intestin, des canaux biliaires et du pancréas, en même temps que tous les tissus environnants étaient détruits et à leur place se formait une tumeur granuleumateuse. C'est alors que l'épithélium commençait à proliférer et à former une tumeur qui n'était autre chose qu'un adénome cylindrique typique. M. Wlaëff a obtenu, au milieu des tumeurs granuleuses, la production d'un adénome kystique, développé au dépend de l'épithélium intestinal inclus dans la tumeur à levures. Il remarqua encore que les blastomycètes se trouvent dans le tissu conjonctif autour des tumeurs épithéliales, tandis que dans les cavités entourées d'épithélium on ne trouvait que des blastomycètes isolés, de sorte que l'épithélium joue pour ainsi dire un rôle défensif contre l'invasion parasitaire. Par cette modification du processus morbide il a pu obtenir encore des tumeurs adénoïdes dans le foie des cobayes, dans les gros intestins et le pancréas des singes (1). D'autre

(1) Pièces montrées à la Société anatomique, février 1900. Institut Pasteur, Leçon de Parasitologie, mars 1900. XIII[e] Congrès international, Section Bactériol. par Borrel.

part, l'auteur voyait que le sérum se montrait efficace chez les animaux sur lesquels on avait provoqué les tumeurs en question, les animaux témoins non soumis au sérum succombaient plus vite avec des tumeurs généralisées, de la septicémie et de la cachexie, tandis que les animaux de même espèce (rat, singe) mis au traitement par le sérum régulièrement 1 ou 2 c. c. tous les deux ou trois jours après l'inoculation ont guéri complètement de cette maladie. C'est en partant de ce principe qu'il a confectionné et perfectionné un sérum d'oies et d'ânesses avec lequel il a fait le traitement des tumeurs malignes chez l'homme (1). Nous avons eu l'occasion de suivre de près plusieurs malades, nos observations se trouvent exposées plus loin.

Donc, en envisageant en détail tout ce qui précède, nous ne pouvons pas attribuer à de simples hasards tous ces résultats expérimentaux acquis par des observateurs d'une certaine compétence : de partir d'une tumeur cancéreuse, isoler et cultiver des levures, les rendre virulentes, les inoculer, reproduire les tumeurs initiales et d'obtenir un sérum efficace contre ces tumeurs il doit en résulter, par suite, que les blastomycètes jouent incontestablemeut un grand rôle dans le processus pathologique chronique chez l'homme (Tumeurs malignes).

De plus, cliniquement nous pouvons considérer les

(1) Wlaëff, Bullet. de l'Académie de médecine, 20 novembre 1900. Journal de médecine de Paris, 20 janv. 1901.

différentes tumeurs du type épithélial et du type vasculo-connectif (adénome, carcinome, épithélium, sarcome) comme frère et sœur, ainsi que nous le montrent les recherches de Ricard, que les uns peuvent devenir autres. Il nous semble que les dernières recherches de M. Wlaëff sont dans la bonne voie, c'est pourquoi nous avons porté toute notre attention sur l'étude de cette question, pour nous pénétrer nettement du rôle de la morphologie et de la virulence des levures (blastomycètes) et que nous avons entrepris de répéter les quelques expériences de M. Wlaëff qui a eu la bienveillance de nous donner les cultures en nous prêtant son concours.

Les expériences que nous avons faites à ce sujet sont sous-cutanées et intra-péritonéales et ont porté sur 20 rats, 3 lapins, 10 cobayes et 1 singe. Leur but était de déterminer par quelle voie les blastomycètes se propageaient et quelles modifications provoquait ce processus pathologique dans l'organisme animal.

1° En injectant dans la cavité péritonéale du rat une culture pure de blastomycètes sur gélose (soit celle de Curtis, de San-Felice ou Plimmer ou enfin celle obtenue par M. Wlaëff) nous observions que : si la dose était plus élevée et la virulence plus grande (1/4 de culture sur gélose) nos animaux d'expérience succombaient au bout de 3 ou 4 jours, par une infection généralisée ; on constatait que les ganglions lymphatiques étaient irrités, imperceptiblement hypertrophiés vers le canal thoracique ; l'hypérémie des organes parenchymateux,

souvent parcheminée de petits points hémorrhagiques. Quelquefois on observait de la pneumonie et une congestion parenchymateuse des reins, surtout autour des glomérules de Malpighi ; les vaisseaux du cœur, du foie, des poumons étaient obstrués par des agglomérations de blastomycètes, sans constater aucune réaction au niveau du derme où a eu lieu la piqûre. Dans le sang, on constatait sous le microscope des masses de blastomycètes modifiés ayant augmenté de volume, 3 ou 4 fois celui de la culture fraîche ; de même, dans le grattage du foie, de la rate, du péritoine ou l'exsudat de la cavité péritonéale, trouvons-nous une abondance de blastomycètes purs, augmentés de volume et prenant différentes colorations (Lœuffler) quelques-uns même ne se colorent pas du tout.

Donc nous voyons que c'est le système sanguin surtout qui est lésé, c'est-à-dire qu'il y a une septicémie d'emblée.

2° Lorsque nous injections une culture moins forte et d'une virulence moindre (1/12 ou 1/14 ancienne de quatre à cinq jours), dans la cavité péritonéale, les animaux succombaient dans un mois ou un mois et demi des suites de développement des tumeurs généralisées et de cachexie, quelquefois par asphyxie des grosses tumeurs dans le médiastin et infections générales. Le plus souvent on constate l'apparition d'une tumeur qui se généralise dans tout l'organisme par voie lymphatique et sanguine ; il est à remarquer qu'ici les ganglions lymphatiques sont beaucoup plus hyper-

trophiés et même dans les petits ganglions, en apparence un peu augmentés, on constate une infiltration. Très souvent nous avons observé sur la surface du foie, de la rate, des reins, du diaphragme, du cœur, des poumons, des petites nodosités néoplasiques granulées, de ton grisâtre, et de volume variant entre un grain de lentille et un grain de maïs. A l'examen microscopique on constatait qu'on pouvait obtenir de tous ces organes de la culture pure de blastomycètes dans les travées du tissu conjonctif, quelquefois munis des prolongements et des débris d'organes détruits.

Ces nodosités aussi étaient formées de blastomycètes entourés du tissu conjonctif et l'on constatait à la coupe, qu'ils s'insinuaient dans l'intérieur de l'organe. Les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, à parenchyme mou et blanchâtre, la substance corticale est parsemée de follicules très apparentes, volumineuses, qui se détachent au milieu de la nappe réticulée ; ces follicules ont des centres germinatifs riches de figures karyokinétiques tellement étendues que leur couronne est réduite à un ou deux rangs de lymphocites avec une grande leucocytose produite par des vaisseaux afférents. De plus, on observe une prolifération du tissu conjonctif des autres organes (foie, rate, rein, cœur, etc.), le parenchyme est complètement détruit et l'on constate une dégénérescence graisseuse. Les canalicules sont remplis d'agglomérations blastomycétiques et par-ci parlà l'épithélium est détaché pour former des cylindres granuleux avec plusieurs vacuoles.

D'autre part, par l'inoculation hypodermique sur les cobayes et les lapins de blastomycètes virulents, nous avons pu constater la production de kystes ou d'abcès remplis d'un *mortarium mycoderma* qui persistaient plusieurs jours et finissaient par se résorber au bout de quelque temps ; les ganglions lymphatiques étaient légèrement hypertrophiés et les organes un peu congestionnés. Ces abcès qu'on obtient quelquefois s'ouvrent et se vident à l'extérieur en se cicatrisant, au bout de quinze jours, et les animaux guérissent. Parfois, cependant, comme nous l'avons observé sur deux cobayes, ces kystes, au lieu de se résorber en produisant une restitution *ad integrum*, leurs parois s'épaississent progressivement au détriment de la cavité centrale et arrivent à la combler tout entière, en formant une tumeur irrégulière et plus compacte ayant l'aspect et la consistance fibro-carcinomateuse, mais difficile d'être rangée dans une catégorie quelconque bien déterminée.

L'ensemencement de ces kystes et de ces abcès, au début, sur bouillon et gélose nous donne de la culture pure de blastomycètes, tandis que plus tard, lorsque la masse devient caséeuse, on ne peut obtenir aucune culture. Les animaux chez lesquels le processus pathologique progresse, maigrissent et meurent au bout de deux à trois mois dans un état de cachexie profonde et, à l'autopsie, on trouve, outre le processus local, kyste, abcès, péritonite, une hypertrophie de tous les ganglions (mésentériques et thoraciques) le foie est également hypertrophié et par-

semé de petites sphérules granuleuses, la rate rétractée sur elle-même. L'examen histologique révèle l'hypertrophie des organes parenchymateux, dégénérescence graisseuse du foie, prolifération du tissu conjonctif avec présence de blastomycètes, de débris du tissu local et de cellules géantes ; le muscle cardiaque est même quelquefois touché.

Parallèlement à ces expériences, nous en avons fait d'autres avec le sérum anticellulaire du Dr Wlaëff qui ont certainement modifié l'organisme des animaux qui y étaient soumis, en les rendant plus réfractaires à l'égard de la réceptivité.

En inoculant des rats avec une culture virulente de blastomycètes (1/12 ou 1/14 culture Curtis, Plimmer, Wlaëff) dans la cavité péritonéale et leur injectant, en même temps, hypodermiquement un ou deux centimètres cubes du sérum anticellulaire Wlaëff (pour les uns du sérum d'oies, pour les autres celui d'ânesses), nous avons constaté que :

1° Les animaux qui n'avaient reçu qu'une seule piqûre de sérum et de culture succombèrent, au bout de 4 à 5 jours, par une infection généralisée de la septicémie avec une manifestation de leucocytose; en outre, les ganglions lymphatiques étaient hypertrophiés à distance, avec congestion dans les autres organes et quelquefoisdes petites hémorragies. Dans l'exsudat péritonéal, sous le microscope on constate que les blastomycètes sont entourés de leucocytes polynucléaires.

2° Les animaux qui, après l'inoculation de la même

culture, recevaient des piqûres de sérum régulièrement 1 ou 2 c. c. tous les 3 ou 4 jours, survécurent.

3° Les animaux qui, après l'inoculation d'une culture de blastomycètes virulents (1/12 Plimmer sur gélose et 1/14 culture Wlaëff sur gélose) recevaient irrégulièrement des injections hypodermiques de sérum, succombaient avec développement des tumeurs au bout de 3 ou 4 mois. A l'autopsie l'on trouvait une généralisation des tumeurs dans tous les organes avec une grande hypertrophie des ganglions lymphatiques et une cachexie profonde.

L'examen histologique relevait une augmentation du nombre des leucocytes polynucléaires dans le sang; dans l'exsudat de la cavité péritonéale, on trouvait des blastomycètes entourés de leucocytes polynucléaires. Les organes sont très hypérémiés, les ganglions lymphatiques hypertrophiés, quelques-uns accolés l'un à l'autre et même aux organes voisins; à la coupe ces ganglions sont mous, bossués et blanchâtres. Nous trouvons un plus grand nombre de blastomycètes, englobés par les phagocytes dans les canaux lymphatiques afférents autour des ganglions, que dans le centre de ces derniers où nous ne trouvions quelquefois que des cellules polynucléaires et mononucléaires avec des cellules endothéliales.

Quelquefois les ganglions les plus rapprochés de la tumeur étaient envahis par des cellules épithéliomateuses venant des canaux biliaires, du pancréas ou des intestins, dont l'épithélium se montrait gonflé, qui se

faisaient détacher, en même temps le tissu environnant formait à sa place une tumeur d'un type indéterminé (granulomateux). Quelquefois l'épithéliome continue à proliférer pour former des tumeurs de type épithélial (adéniforme).

Dans l'intérieur de certaines de ces tumeurs, les blastomycètes se présentent isolés comme dans les cultures, sous forme de corps ronds réguliers qui se colorent en bleu par la méthode de Gram, et en rouge foncé par la safranine ou picro-indigo-carmin ; dans d'autres on voit les blastomycètes enchaînés dans le tissu conjonctif qui est entouré de cellules épithéliales.

Nous avons dit plus haut que nous avions employé aussi le sérum d'ânesse ; nous observions chez les animaux qui reçurent des injections de ce sérum, que le processus pathologique était retardé, on constatait aussi la même modification de l'organisme pour la défense ; dans le sang on observait une augmentation de leucocytes surtout polynucléaires, ainsi qu'autour de la tumeur et des cellules ; c'est-à-dire que ce sérum d'ânesse avait aussi une action chimiotoxique et activait la phagocytose.

Toutes les pièces qui ont été l'objet d'études histologiques étaient préparées et durcies par le sublimé, l'alcool, la liqueur de Müller et de Fleming, fixées ensuite dans la paraffine ; leur coloration était faite, pour quelques-unes, à la safranine, à l'éosine ou aux picro-indigo-carmin.

Morphologie. — Enfin, au point de vue de la mor-

phologie des blastomycètes, pour éviter quelques erreurs à certains observateurs qui ne seraient pas habitués à observer les blastomycètes, nous avons cru nécessaire de donner quelques explications concernant les différentes espèces propres aux blastomycètes que nous avons pu observer.

D'une façon générale, nous avons cultivé ces blastotomycètes, soit dans du bouillon, soit sur gélose, aérobiquement et anaérobiquement :

Viande de première qualité / Eau distillée	à parties égales
Peptone	2 %
Sel de cuisine	0,5 %
Glycose	4 %
Acide chlorydrique	1 ‰

Quelquefois deux ou trois cultures de blastomycètes d'aspects différents peuvent faire supposer qu'elles ne sont pas pures, mais l'ensemencement et l'injection de ces cultures ont toujours donné une culture pure de blastomycètes. L'ensemencement d'une colonie de blastomycètes dans un milieu anaérobique donne une culture de morphologie identique à la culture obtenue d'une tumeur produite chez un animal par l'inoculation d'une culture aérobique.

De plus, on constate que les blastomycètes, dans un milieu anaérobique, poussent plus lentement, leur toxicité est plus grande et leurs dimensions variables, mais en général plus petites, se rapprochant des pneumocoques ou du cocci. Les cultures obtenues aérobiquement se distinguent peu entre elles, seule, la culture de Curtis

croît plus rapidement et donne un enduit plus blanc sur la gélose.

En transportant les blastomycètes d'un milieu anaérobique dans un milieu aérobique, ils se multiplient lentement à la température de la chambre pendant l'été ou dans l'étuve à 37°, et forment des chaînes, des ramifications en prenant différentes formes à cause de l'agglomération et de l'accumulation de nouvelles couches par anastomose et par bourgeonnement. Ces nouvelles formations donnent lieu à l'apparition de figures d'aspects les plus variés, tels que coquilles, faux de vers-à-soie, escargots, mûres, ronces ou de cercles concentriques stratifiés, etc...

Enfin, aussi variables et petits que soient les blastomycètes, ils se reconnaissent par la forme allongée ou ronde avec leur noyau rond qui se colore en bleu par la méthode de Gram. Leur noyau se colore par la safranine et le picro-indigo-carmin (séjournant 24 heures dans une solution aqueuse de safranine à 1 0/0 et pendant quelques minutes dans du picro-indigo-carmin) également en rouge sombre ou violet ; le protoplasma est coloré en vert, quelquefois incolore, presque transparent lorsque la levure est volumineuse, ainsi que nous l'avons rencontré dans l'exsudat péritonéal chez un rat préalablement inoculé avec la culture de Curtis (1/12 sur gélose).

Pendant la phase du bourgeonnement, lorsque les blastomycètes sont en pleine maturité, l'on observe une anastomose, par le prolongement des uns qui s'unissent

avec leurs voisins, mais le plus souvent ils sont disposés par couples ; on les trouve même ainsi dans la cellule géante soit isolément, soit par deux ou par quatre. Ici encore ils se colorent en bleu, par Gram ; le noyau cellulaire (un ou deux) se trouve à la périphérie et se colore en rouge clair (rose), le protoplasma en bleu foncé.

Ainsi que nous le voyons, le volume des blastomycètes est très variable, suivant le grossissement de l'objectif (avec émersion 1/12) ils oscillent entre le volume du staphylocoque 0,07 et celui de la pièce de 0,20 centimes en argent. On a décrit jusqu'à 14 espèces différentes de blastomycètes (1).

Donc, de tout ce qui précède, nous voyons que les tumeurs malignes ont tout le caractère d'une maladie infectieuse, savoir : envahissement précoce et constant du système ganglionnaire (2), généralisation parfois très rapide des nodules cancéreux dans les organes ; hypérémies et métastases avec fièvre ; mais toutes ces manifestations peuvent-elles être provoquées par les blastomycètes virulents seuls, et ces derniers sont-ils les véritables agents du cancer ?

Après avoir exposé un grand nombre de recherches expérimentales que la littérature médicale possède sur le rôle des blastomycètes, nous sommes amenés à croire qu'ils sont les agents promoteurs de la pathogénie des

(1) L. Rabinovitch. Ueber Pathog. Hefearten. (Zeit. f. Hyg. 1896, Bd. 21).

(2) Cornil et Ranvier, 1881. Nepveu, Revue des maladies cancéreuses, 1899, mars.

tumeurs malignes. De plus, nous trouvons une certaine analogie morphologique entre ces différentes espèces de blastomycètes que nous venons de présenter et l'hématozoaire de fièvre palustre de Laveren (corps sphérique d'une substance hyaline ou corps en croissant, corps rosacé et flagella), ainsi qu'au point de vue pathologique, de son évolution : la formation d'une vacuole transparente dans le sang, de la leucocytose et de la modification des organes hématopoétiques (foie et rate). Nous croyons donc qu'ils doivent être des parasites de la même catégorie ; mais, suivant le climat des différentes régions du globe (tropicales, septentrionales et australes) la race et sur des organismes peut-être réfractaires, ils subissent une modification dans leur espèce, leur développement et diminuent ou augmentent de virulence. Ne voyons-nous pas que les blastomycètes changent leur virulence et leur morphologie chez les différents animaux ? De même on peut supposer des sortes différentes de malaria dans les mêmes organismes et différents degrés d'une même maladie causée par le même microbe sur ces différents organismes, pour arriver même jusqu'à l'immunisation naturelle chez certains animaux.

Nous en conclurons qu'il doit y avoir un rapport très intime entre les hématozoaires (parasites de Laveren) et les blastomycètes auxquels nous attribuons la cause des tumeurs malignes ; ce qui explique aussi cette légère amélioration que l'on constate par la quinine dans le traitement de ces dernières maladies.

Nous publierons ultérieurement quelques-unes de nos recherches expérimentales se rapportant à cette question et dont les résultats nous semblent suffisamment concluants.

Comme nous l'avons dit plus haut à la suite des recherches de Roncali, Savtchenko, San-Félice, M. Wlaëff a communiqué ses nombreux travaux expérimentaux et cliniques par lesquels il s'est absolument convaincu que les blastomycètes sont les véritables parasites du cancer (1), et a pu obtenir un sérum anti-cellulaire efficace. Cette dernière innovation, relative à la sérothérapie cancéreuse, a été l'objet d'une discussion intéressante, à l'Académie de Médecine (2) et dans les différentes Sociétés médicales de Paris (3) avec, à l'appui, la présentation de plusieurs malades qui ont fait conclure à une amélioration démonstrative. Donc, il nous semble qu'il est de notre devoir d'aborder un peu la sérothérapie cancéreuse, en exposant les résultats cliniques obtenus par le sérum anti-cellulaire de M. le Dr Wlaëff, dans le traitement des tumeurs malignes, qui, jusque dans ces derniers temps, était purement empirique, comme celui de la diphtérie avant la découverte du sérum anti-diphtérique ; c'est ainsi que

(1) Presse médicale, mars 1901. Wratch, 30 juin 1901.

(2) Wlaëff, Bulletin de l'Académie de médecine, 20 novembre 1900.

(3) Société d'anatomie, février 1900. Société biologique, décembre 1900. Société de chirurgie de Paris, 21 novembre 1900, 13 février 1901, nos 6 et 7.

l'on a essayé et que l'on essaie encore les remèdes les plus variés : arsenic, iode, magnésie, alcalin, sel de chaux, de cuivre, de mercure de fer, ciguë, eucalyptus, quinine (bromhydrate et chlorhydrate Jabaulay), trèfle rouge, teinture de thuya, huile de foie de morue ; régimes diathétiques, traitements locaux, exérèse, fer rouge ; caustiques (acide nitrique, osmique, phosphorique, nitrate d'argent, pâte de benjoin) galvanisation, section des nerfs, ligatures des artères, émissions sanguines locales, électricité etc., etc.

SÉROTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (1)

Sans vouloir reconstituer l'historique de la sérothérapie, en général, depuis Denis (XVIII[e] siècle), Raynaud, Charles Richet (1881), avec toutes les étapes différemment interprétées par Gronnam (1884), Nutalle, Fodor et expliquées par l'ingénieuse théorie de M. Métchnikoff sur la phagocytose, par les travaux de MM. Behring et Kitasato (1890), Bouchard, Charrin, etc..., nous dirons que, le point de départ de la sérothérapie expérimentalement justifié et démontré aujourd'hui, le sérum du sang des animaux infectés par certains agents microbiens contient un principe actif qui, inoculé à l'homme, lui confère l'immunité vis-à-vis de la même espèce microbienne. Donc, toutes les fois que l'on se trouvera en présence d'une affection infectieuse présentant des caractères étiologiques microbiens ou parasitaires contagieux, il nous semble logique d'utiliser l'application de la sérothérapie ; c'est précisément ce que l'on est en train de faire pour le *cancer*. Etant donné que la nature parasitaire est très vraisemblable, suivant l'ensemble

(1) Héricourt, Sérothérapie, Historique, état actuel, bibliographie, 1899.

des données et des observations que nous avons pu recueillir, les expériences tentées dans cette voie sont multiples et différemment interprétées.

M.M. Richet et Héricourt (1895) (1), se basant sur les recherches de la rage et le dire de Pasteur, « qu'il est possible de passer par dessus le microbe pour atteindre le mal et le guérir », se sont servis du sérum sanguin d'un âne inoculé avec le suc des tumeurs cancéreuses (ostéo-sarcome) non ulcérées, broyées et additionnées d'eau par la voie intra-veineuse. Le sang duquel on extrayait le sérum était recueilli 6 à 12 jours après l'inoculation de l'animal. Les résultats cliniques d'un certain nombre d'observations (2), communiqués à l'Académie de Médecine (21 octobre 1891), n'indiquent pas de guérisons mais des améliorations : diminution des douleurs, du volume des tumeurs, retard dans l'évolution de la maladie et amélioration de l'état général (3).

MM. Emmerich et Scholl (4), se servant du sérum antistreptococcique qui était violemment attaqué en Allemagne par Petersen (5), Bruns (6), Augerer, etc...,

(1) Richet et Héricourt, Société de biologie, 1er juin 1895, p. 425.

(2) Beretta, Thèse de Paris, 1896.

Héricourt, Travaux du laboratoire de physiologie, 1848, t. IV, p. 138-215. La sérothérapie historique, état actuel. Rueff, 1899.

(3) Société de biologie, juin 1895, p. 1052.

(4) Emmerich et Scholl, Kliniche Erfahrung über die Heilung des Krebses. Deut. méd., Woch., n° 17, 1895. Revue des maladies cancéreuses, 1896, p. 57.

(5) Petersen, Deutsch. méd. n° 20, p. 314, 1895.

(6) Bruns, Zur Krebsbehandlung mit Erysipel-sérum, *Ibid.*, n° 20, p. 313, 1895. Anal. in sem. méd., p. (236).

l'ont expérimenté sur quelques malades atteints du cancer, mais sans obtenir le moindre résultat utile ; au contraire, ils ont observé des accidents de dyspnées, de cyanoses et de néphrites persistantes. D'autre part, V. Jaksch, qui l'a employé sur 5 cas, a eu 5 insuccès (*Revue des maladies cancéreuses*) avec accidents de néphrite et de collapsus. Dans cet ordre de faits, nous classerons aussi les tentatives de M. Coley (1) qui a obtenu quelques résultats insignifiants pour le carcinome et le sarcome, après une injection de culture d'érysipelocoques chauffée à 100°, et parfois additionnée de toxines de *bacillus prodigiosus*. M. Friedrich (2), en particulier, signale des insuccès qu'il a obtenus dans 13 cas de cancers épithéliaux et 4 cas de sarcomes. Pétersen (3) a essayé, suivant les tentatives de Fehleisen, d'inoculer le microbe de l'érysipèle, et sur 10 cas de cancer et 10 cas de sarcome a eu seulement 1 cas avec régression, mais, en revanche, il a provoqué toujours des accidents d'intoxication aiguë.

De tous ces moyens sérothérapiques, surtout ceux employés en Allemagne et en Angleterre, en se servant des injections locales, nous ne pouvons que constater des résultats fugaces. Ces méthodes locales agissent simplement sur la masse néoplasique, de façons diffé-

(1) Coley, Erysipela toxins. and érysipelas-sérum ne the treatment of inopérable malignant tumors, Méd. Record, 18 mai 1895.

(2) Congrès allemand de chirurgie, 1895.

(3) Bulletin médical, 17 juin 1896.

rentes selon leurs propriétés toxiques et probablement chimiotoxiques, comme un simple caustique (Nepveu, l'huile phosphorée, acide phénique, Moreau *Phytolacca decandra* Goodinan) qui, combiné avec l'albuminoïde du tissu, forme une substance insoluble, une nécrose aseptique qui ne tarde pas à être absorbée par les éléments mobiles du tissu conjonctif ; donc son action est très limitée et partielle.

Des résultats analogues semblent avoir été obtenus par MM. Mongour et Gentès (de Bordeaux) avec la nectrianine de Bra (1). Dernièrement, le Prof. Lœffler (2), se rappelant les faits historiques d'Hypocrate (action favorable de la malaria sur l'épilepsie), de Trinck (3) (action favorable de la malaria sur le cancer), et de Fehleisen (4), conçut l'idée de traiter les cancéreux en leur inoculant des hématozoaires. Mais ces techniques nous semblent imprudentes et non sans danger d'injecter directement dans l'organisme des éléments vivants (parasites) ; les résultats dus à une coïncidence sont susceptibles de provoquer des accidents. Comme le dit Lœffler même, cette méthode de traiter une affection en reproduisant une autre n'est pas nouvelle ; seulement nous savons que toutes les maladies infectieuses aiguës ou chroniques affaiblissent l'organisme et préparent un terrain propice au cancer (On re-

(1) Bra, Le cancer et son parasite, 1900.

(2) Deutch. méd. Wochenchr., 17 octob. 1901.

(3) Hist. des fièvres interm., Vienne, p. 232, t. IX.

(4) Voir page 69.

marque, en effet, qu'un grand nombre de cancéreux ont été atteints déjà ou de syphilis ou de tuberculose, ou de rhumatismes, ou de malaria, etc., etc. Le Gendre, Fernet (1), Wlaëff). Bra a cru trouver dans un autre champignon (*ascomycète*) l'agent pathogène du cancer, sans avoir pu démontrer son action, ni reproduire la maladie.

Seule la méthode de MM. Richet et Héricourt, avec leur sérum anticancéreux, nous semble plus satisfaisante ; les résultats que ces auteurs ont obtenus se rapprochent de ceux obtenus par M. Wlaëff. Cette concordance de résultats cliniques et expérimentaux réciproques viennent à l'appui des travaux de M. Wlaëff pour démontrer que les blastomycètes purs sont la cause de cette manifestation pathologique vers laquelle on doit s'orienter pour la prophylaxie et le traitement des tumeurs malignes.

M. Wlaëff, après une longue étude sur le rôle des blastomycètes, a exposé dans une série de travaux communiqués à la Société anatomique, à la Société de médecine et de chirurgie pratique, à l'Académie de médecine ,etc. (depuis juillet 1899 jusqu'en mars 1901) en démontrant qu'il a pu produire chez les animaux de véritables tumeurs malignes en leur inoculant des levures virulentes (blastomycètes) (2). L'auteur, pour traiter

(1) Semaine médicale, n° 48, p. 383, 1901.

(2) Wlaëff, Des pièces histologiques des tumeurs de cette nature ont été présentées par M. Wlaëff au XIII[e] Congrès international de

cette affection, se servit de son sérum anticellulaire ; ce sérum, extrait du sang des animaux (oie, ânesse) immunisés pendant plusieurs mois (12 à 15 mois), se montrait efficace chez les animaux sur lesquels on avait provoqué la tumeur en question, tandis que les animaux témoins succombaient avec des tumeurs généralisées et de la cachexie. Donc, se basant sur ces résultats expérimentaux, il confectionna un sérum d'oie et d'ânesse et l'appliqua sur l'homme pour le traitement des tumeurs malignes.

Les résultats cliniques obtenus par M. Wlaëff sont très intéressants avec les améliorations signalées par MM. les Professeurs Berger, Reynier, Dieulafoy, etc., à la Société de chirurgie, le 20 février 1901.

Nous allons exposer ici quelques observations que nous avons eu l'avantage de relever nous-même en traitant quelques malades par le sérum anticellulaire ; les résultats cliniques semblent réellement encourageants.

médecine de MM. les professeurs Ziegler, Baumgarten, qui partageaient l'opinion de MM. les professeurs Cornil et Ranvier, Borel et Polesco, etc.

OBSERVATIONS

Observation I (1)

Monsieur A. Homme, âgé de cinquante et un ans, se plaignait depuis longtemps de gêne et de douleur à la langue; au mois de mars 1899, effrayé par le crachement de sang, il consulta le Docteur Broussol, de Dijon, qui fit le diagnostic d'un épithélioma de la langue et conseilla une opération.

Le 22 juillet, le malade s'adressa au Professeur Terrier pour se faire opérer, mais à cette époque l'affection paraissait avoir pris une telle extension que M. Terrier se contenta de lui prescrire des pilules arsenicales et des gargarismes d'acide borique.

Au mois de novembre survint une hémorragie abondante de la langue que le malade évalue à 3 litres de sang.

Les hémorragies se répétèrent au mois de *mai et juillet 1900*; pendant ce temps la lésion avait continué de progresser, le poids du malade qui, au début, était de 124 kilog.,

(1) Le malade a été présenté par M. Wlaëff à la Société de chirurgie, *Bull. et Mém. de la Soc. de chir. de Paris*, 13 fév. 1900.

n'était plus en mars que de 100 kilog., en juillet de 79 kilog. 5 et le 24 juillet de 77 kilog. 5.

A cette dernière date, le malade se plaignait beaucoup de douleurs de tête, partant de la langue, s'irradiant du côté des deux oreilles; le sommeil lui était impossible par suite de ces douleurs et la salivation abondante; une substance fétide, crémeuse, s'éliminait par la bouche, la chambre était infectée par cette mauvaise odeur. La déglutition lui était impossible, lorsqu'il essayait d'avaler, même le lait, il ressortait par le nez.

La langue, très augmentée de volume, adhérente au plancher de la bouche, était déviée à droite, bosselée, ulcérée en plusieurs endroits et couverte d'un enduit crémeux purulent. Deux de ces bosselures, l'une du volume d'une noix, l'autre grosse comme une noisette, siégeaient à la base de la langue. Le volume était tel qu'elle venait s'accoler à la voûte palatine, gênant les mouvements du voile du palais, ce qui expliquait les troubles de la déglutition.

Les ganglions lymphatiques du côté droit du cou étaient de la dimension d'un œuf de poule et ceux du côté gauche comme une noix, les ganglions axillaires étaient légèrement hypertrophiés.

On constatait l'augmentation de volume de la rate et du foie; pas d'albumine ni de sucre dans les urines; la température axillaire était de 36°8, le pouls à 80, la respiration 18.

Tel était l'état alarmant de ce malade qui parlait de se tuer en voyant que rien ne le soulageait, lorsque M. Wlaëff,

avec l'aide du Dr Cousin et sur les instances du Dr Hotmann de Villiers, se décida à faire la première injection, le 24 juillet 1900.

Sur la demande du malade, une seconde injection fut faite quelques jours après, et immédiatement il se trouva soulagé, à tel point, qu'il insista pour que l'on continuàt le traitement. Après quelques piqûres, les douleurs avaient disparu, en effet, l'odeur de la bouche devenait moins fétide; la langue paraissait diminuée de volume, les ganglions lymphatiques semblaient moins gros, la déglutition se faisait plus facilement, les liquides ne revenaient plus par le nez, le malade pouvait avaler des œufs à la coque et la voix devenait plus intelligible.

Après la deuxième injection, déjà le malade pouvait dormir la nuit entière et quelques heures dans la journée. Les injections furent continuées à intervalles rapprochés et l'amélioration continua à s'accentuer. Les bosselures de la langue, sans toutefois disparaître, diminuèrent peu à peu.

Après la dixième injection, le malade commença à se comporter comme un homme bien portant; il put se remettre à ses affaires, l'amaigrissement s'arrêta, son poids devint stationnaire en se maintenant entre 75 et 79 kilog.

Le malade était vu et suivi par le Pr Berger et fut présenté à M. Reynier, Professeur agrégé, qui constata l'amélioration confirmée par le malade lui-même, qui pouvait parler, siffler; toutefois les ganglions du cou étaient loin d'avoir disparu.

Il fut l'objet d'un rapport de M. Reynier le 13 février 1901.

Observation II (1)

Mme M..., âgée de 47 ans, entra à l'Hôpital Lariboisière dans le service de M. Reynier, *le 23 mai 1900,* pour faiblesse et douleur dans le sein droit, provenant d'une tumeur qui avait fait précédemment son apparition. Cette tumeur qui avait, au commencement de janvier 1900, le volume d'une noisette, s'aggrandit progressivement. Déjà à son entrée à l'hôpital, le 23 mai, la tumeur était du volume d'une mandarine, dure et adhérente aux tissus environnants, sensible au toucher ; les ganglions lymphatiques axillaires du même côté avaient augmenté de volume et atteignaient la grosseur d'une noisette.

La malade était sans antécédents héréditaires ; son père était mort à l'âge de 46 ans, à la suite d'une opération d'un prolapsus rectal, sa mère morte à 68 ans, paralytique. La malade n'a eu aucune autre maladie, sauf la coqueluche et la rougeole étant petite. Ses frères et sœurs sont tous bien portants. La malade fut mariée deux fois ; à l'âge de 28 ans, de son premier mari, qui mourut en 6 semaines par une phtisie galopante, elle eut une fausse couche et une petite fille qui mourut à 3 mois.

De son deuxième mari qu'elle a depuis 14 ans et qui est actuellement bien portant, la malade a eu deux fausses

(1) La malade a été présentée par M. le Professeur Reynier à la Société de Médecine et de Chirurgie à Paris.

couches. Pendant son séjour à l'hôpital, MM. Reynier, Wlaëff et d'Hotmann de Villiers, diagnostiquèrent un épithélioma du sein et *le 3 juin 1900*, M. Reynier pria M. Wlaëff de commencer le traitement de la malade par son sérum.

Après 4 piqûres déjà, l'amélioration était appréciable, les douleurs avaient disparu, l'état général était meilleur. Le poids de la malade commençait à augmenter légèrement et la tumeur diminuait, les ganglions lymphatiques étaient revenus peu à peu à leur volume normal.

La malade reçut 13 injections en 6 mois, jusqu'à l'époque de son opération. M. Reynier constata que l'état général s'était tellement amélioré que le poids de la malade avait augmenté de 4 kilog.; la tumeur avait diminué des trois quarts, s'était aplatie et réduite à la grosseur d'une petite noix. Elle était devenue insensible, mobile et isolée des tissus environnants; en un mot, la tumeur avait pris un aspect si bénin que plusieurs médecins et chirurgiens avaient pensé se trouver en présence d'une tumeur bénigne.

Le 8 décembre 1900, M. Reynier fit l'opération de la malade et enleva la tumeur comme un corps étranger. L'examen histologique fait par le chef de Laboratoire M. le Dr Josué et le Dr Wlaëff, démontra que l'on se trouvait en présence d'un *cancer* à épithélium cylindrique typique ainsi que l'ont confirmé MM. Cornil, Létule et Braut.

Après l'opération qui avait pleinement réussi, la malade continua à recevoir des injections de sérum à des intervalles espacés. Après sa sortie de l'hôpital *le 19 décembre 1900*, la malade reçut une nouvelle série de piqûres

(les 2, 15, 30 janvier 1901; les 3, 20 février, etc., etc.).

En définitif, la malade alla de mieux en mieux, son poids augmenta sensiblement, elle reçut en tout 10 injections à la suite de son opération.

Nous avons eu l'occasion de revoir la malade dans la première quinzaine d'octobre, pendant une absence de notre ami M. Wlaëff; depuis 10 mois qu'elle a été opérée, la malade a gagné de deux livres et jouit d'une santé florissante sans aucun symptôme de récidive.

Cette malade a été présentée à l'Académie de Médecine, 17 juin 1901.

Observation III

(Observation de M. Wlaëff et Dr d'Hotmann de Villiers).

Cancer ulcéré de la lèvre. — M. X.., homme âgé de 45 ans, se trouvait dans le service de M. Reynier et était atteint d'une tumeur cancéreuse ulcérée qui occupait toute la lèvre inférieure. Les ganglions lymphatiques sous-maxillaires ainsi que ceux du creux de l'aisselle étaient augmentés de volume, le foie et la rate étaient également plus volumineux. Ce malade fut traité d'abord par une faible dose de sérum anticellulaire, pris sur des oies immunisées seulement depuis deux mois. Après la deuxième injection, M. Wlaëff, qui soignait le malade, put faire constater à M. le Dr d'Hotmann que la tumeur avait diminué de volume et que l'ulcération commençait, par places, à se cica-

triser. L'état général du malade et l'appétit s'étaient améliorés, et ce dernier se sentait plus fort.

Après la quatrième injection, le malade fut laissé sans traitement pendant deux semaines, mais la tumeur commençait de nouveau à s'accroître pendant cet intervalle et M. Reynier résolut de faire l'opération. La plaie se cicatrisa, mais, deux mois après, parut sur la cicatrice une petite ulcération qui augmenta rapidement de volume; M. Reynier constata une récidive; les ganglions lymphatiques sous-maxillaires du côté gauche avaient de nouveau augmenté de volume. Après quatre nouvelles injections faites par M. Wlaëff, l'ulcération disparut complètement et les ganglions lymphatiques diminuèrent de volume. Ceci se passait *au mois d'avril 1900* et le malade resta après *4 mois* sans traitement, temps pendant lequel le ganglion sous-maxillaire était devenu gros comme une noisette.

Le malade reçut encore plusieurs injections, en subissant un nouvel intervalle de 5 semaines sans traitement.

Le 24 septembre, le malade reçut encore une injection et le lendemain le ganglion lymphatique était moins gros. Le poids du malade augmenta d'un demi-kilo en une semaine. Une seconde opération fut faite par M. Reynier après laquelle il n'y avait qu'un ganglion, gros comme une noix, incapsulé et adhérent avec la glande sous-maxillaire qui disparut peu à peu. Ce malade a été vu par MM. Dieulafoy, Cornil et Metchnikoff, et présenté à l'Académie de médecine, 12 juin 1900.

Observation IV

(Malade de M. Reynier).

Monsieur L..., homme âgé de 50 ans, sans antécédents héréditaires, aîné de 7 enfants tous bien portants ; son père est mort à l'âge de 73 ans d'une attaque paralytique, sa mère morte à l'âge de 68 ans à la suite d'une grippe.

A l'âge de 20 ans (1870), le malade avait contracté la syphilis qu'il soigna très mal pendant la guerre, ayant été incorporé. Deux ans après (1872), il parvint à se guérir, sa maladie ne laissa que quelques traces à la langue, suivant le malade, sa langue était fendillée avec des excoriations et des trous, mais ne le gênant nullement.

Treize ans plus tard (1885), le malade eut des accidents tertiaires sur les jambes avec des engorgements ganglionnaires sous l'aiselle qui disparurent ensuite sous l'influence du traitement spécifique mercuriel pour récidiver tous les 4 ou 5 ans.

En 1893, le malade eut une hémophthisie et fut soigné par le Dr Primeteau de Bordeaux ; tous les ans, à la même époque, le malade a des crachements de sang qui nécessitent son séjour pendant quelques mois dans les forêts de pins d'Arcachon.

En octobre 1898, le malade s'aperçut que la grosseur qu'il avait à la langue, mais qui jusque-là ne l'avait nullement gêné et était insensible, changea de nature, devenant

plus rouge, plus douloureuse en augmentant de volume.

Tous les médecins que le malade avait consultés diagnostiquèrent une gomme syphilitique et le soumirent au traitement spécifique.

Au mois de novembre 1899, cette tumeur avait augmenté considérablement et devenait beaucoup plus douloureuse. Suivant les conseils de son médecin, le malade alla faire une cure de 25 jours à Aix-la-Chapelle; mais cette cure fut sans effet et il revint dans le même état; les douleurs et le volume de la tumeur augmentaient progressivement, la médication mercurielle ne produisait rien au dire du malade.

Le 24 décembre 1900 la maladie avait pris une telle extension que la déglutition devenait très douloureuse, le malade ne pouvait plus manger (même les liquides, lait, chocolat, soupe étaient difficilement absorbés). Le sommeil devint impossible, la langue augmenta tellement de volume qu'elle prit la forme d'un chou-fleur.

C'est dans cet état alarmant que ce malade, tuberculeux et syphilitique, ayant de plus une leucoplasie buccale, alla consulter notre cher Maître, M. Reynier, pour sa tumeur papillomateuse de la langue qui avait été diagnostiquée comme épithélioma par le Dr Brocq.

Au début, M. Reynier crut avoir affaire à une lésion syphilitique, ainsi que M. le professeur Duplay qui avait également examiné le malade ; et devant l'ennui d'une opération qui priverait le malade de toute sa langue, il conseilla les injections de peptonate de mercure (on lui avait déjà fait, mais sans succès, des injections de calo-

mel). Malheureusement, comme l'a dit notre cher Maître M. Reynier, à qui nous devons toute notre reconnaissance de nous avoir permis de suivre le malade, après deux mois d'injections régulièrement faites, on ne vit survenir aucune amélioration.

Le malade souffrait horriblement, ne pouvait pas dormir, malgré l'orthoforme et le chorhydrate de cocaïne dont il usait (3 fr. 50 par jour suivant le malade).

M. Reynier, pour éviter le frottement des dents, avait placé dessus un revêtement de gutta-percha ; mais rien n'y faisait. Le malade se nourrissait mal avec du lait, des œufs, de la soupe, évitant tout ce qui était dur : pain, viande, etc., et naturellement il maigrissait.

En présence de cet état M. Reynier réforma son diagnostic et revint au premier qu'il avait formé avec M. Brocq, c'est-à-dire épithélioma développé sur une langue syphilitique. Un ganglion lymphatique sous-maxillaire gauche était augmenté de volume à la grosseur d'une noisette, les ganglions lymphatiques sous-maxillaires et de l'aine étaient un peu engorgés.

Le 24 décembre 1900, M. Reynier fit la première injection, avec M. Wlaëff, du sérum anticellulaire de ce dernier.

Immédiatement après on remarqua une congestion de la langue et de la tumeur, avec douleurs très vives qui disparurent au bout de 48 heures pour ne plus revenir.

Dès la troisième injection la tumeur avait diminué, les douleurs ayant disparu, le malade ne fit plus usage d'orthoforme, de cocaïne ni d'appareil de gutta-percha et commença à manger comme si rien n'était.

Nous avons vu le malade le 15 mars 1901 ; il avait déjà reçu 7 injections de sérum du Dr Wlaëff ; il affirmait se sentir très bien ; mangeait des aliments durs : pain, viande, etc., sans aucune douleur, quoique la tumeur existât encore mais bien diminuée de volume.

Après la vingtième injection nous revîmes le malade, la langue était moins bosselée et avait un bel aspect ; en certains points il se faisait un travail de cicatrisation. Enfin le malade put reprendre ses occupations et était presque guéri, son poids augmenta de 2 kilog. 1/2. Cela lui permit d'aller à la campagne où il vécut du régime des siens, mangeant de tout ; on ne trouvait plus trace d'engorgements ganglionnaires. Le surmenage et la fatigue qu'il éprouva à la campagne, ainsi que le manque du sérum pendant deux mois, lui firent ressentir de nouveau des douleurs à la langue. MM. Reynier et Wlaëff soumirent le malade à une nouvelle série d'injections de sérum anticellulaire dont le malade se montre très satisfait.

Observation V

Mme P. est âgée de 53 ans, son père se portait bien et succomba à 68 ans des suites d'une pneumonie.

Il avait eu 11 frères ou sœurs sur lesquels 9 avaient succombé à la phtisie pulmonaire. De ses deux sœurs, qui avaient comme lui échappé à la maladie tuberculeuse, l'une est morte à 70 ans d'un ramollissement cérébral ; elle avait

eu un fils unique qui succomba vers 30 ans de la phtisie pulmonaire. L'autre sœur est morte à 72 ans, d'un cancer utérin, après avoir été opérée, quelques années auparavant, d'un épithélioma de la racine du nez ; elle avait eu une fille qui vit encore bien portante et elle a eu elle-même des enfants bien portants.

Lui-même a eu quatre enfants : l'aînée est la malade qui nous accupe ; la seconde a toujours souffert d'accidents utérins (salpingites, pelvipéritonites, etc.), la troisième, qui se portait bien, a eu une phlébite, suite de couches, qui, plus tard, par excès de fatigue, a amené une gangrène d'un membre inférieur et la mort ; enfin un quatrième enfant, garçon, se porte bien, mais a eu, dans son enfance, probablement un mal de Pott lombaire, insidieux et indolent, qui s'est terminé par guérison, et a laissé une gibbosité qui fut découverte plus tard, par hasard, tant le mal avait passé inaperçu.

La mère de la malade se portait bien et succomba vers 70 ans à une aortite qui avait causé des crises d'angine de poitrine.

Mme P. a eu à souffrir de privation dans sa jeunesse, puis après son mariage.

Elle a eu trois enfants et plusieurs fausses couches ; sa fille, qui se porte bien, a eu cependant, dans son enfance, un ganglion suppuré du cou, qui peut bien avoir été un ganglion tuberculeux ; ses deux garçons vont très bien. Son mari est bien portant, vigoureux et n'a jamais eu de syphilis.

A la suite d'une fausse couche la malade a eu des troubles

nerveux et une sorte d'hémiplégie, qui ont guéri. Mais il lui est survenu ensuite, à la suite d'une autre fausse couche, une polyartrite déformante qui a commencé par des gonflements douloureux des petites jointures des doigts et des orteils, peu à peu suivies de déformations caractéristiques. Plus tard la polyartrite s'est étendue aux genoux et aux coudes.

Enfin la malade présentait au cœur un léger bruit de souffle au premier temps, et était, de plus, sujette à des bronchites et des accès d'oppression respiratoire qui ont été combattus par la potion Aubrée (iodure de potassium, polygale et opium).

Depuis trois ans Mme P. passe l'hiver à Alger et s'en trouve bien. Elle a engraissé de 12 livres. Elle ne paraissait nullement souffrir de l'utérus.

Ce n'est qu'au moment où, après un séjour à Alger, elle s'apprêtait à rentrer à Paris, *4 mai 1901*, qu'elle fut prise de très vives douleurs lombaires gauches, que le docteur Moreau prit pour une colique néphrétique ; mais la morphine, même en injection hypodermique, n'amena que peu de soulagement ; la douleur ne parut pas descendre suivant le trajet de l'uretère, et à aucun moment il n'y eut d'expulsion de calcul urinaire. On fit successivement les hypothèses de lombago, copurtase, névralgie lombo-abdominale ; mais la douleur ne céda ni aux purgatifs, ni aux diurétiques, ni aux calmants.

A ce moment survint une légère perte de sang et de pus par le vagin, et cette fois M. Moreau pensa à un abcès pelvien qui se serait ouvert dans le vagin. Toutefois, en l'ab-

sence de fièvre, le Dr Moreau ne fut pas satisfait encore de cette hypothèse.

La malade s'étant plainte à ce moment d'une difficulté qu'elle éprouvait à introduire la canule vaginale dont elle se servait pour ses injections, M. Moreau en profita pour la décider à un examen intime. Il constata alors, par le toucher vaginal, sur le col utérin, un champignon du volume d'une noix, dur, fongueux, saignant très facilement. Cela lui donnait la sensation d'un cancer du col déjà propagé légèrement au cul-de-sac vaginal gauche.

M. Moreau pria M le Dr Vincent de contrôler son diagnostic. Il partagea son avis, ainsi que le Dr Bruch, consulté à son tour quelques jours après.

La malade leur semblait inopérable parce que la tumeur paraissait avoir envahi le ligament large gauche. M. Moreau ne se résigna pas à un traitement purement palliatif et voulut essayer l'un des traitements dont il avait entendu parler, par les sérums de Richet, Héricourt et Wlaëff ou par les liquides de De Backer, Bra, etc. D'après M. Moreau, il lui semblait qu'il fallait, au préalable, enlever le plus possible de la tumeur, le remède employé devant avoir d'autant plus de chances de succès qu'il resterait moins de parasites à combattre.

L'opération décidée avec MM. Bruch et Vincent eut lieu *le 4 juin 1901*. La malade fut endormie au chloroforme. Après avoir été lavée et désinfectée, selon l'usage, pendant plusieurs jours. M. Vincent, après un examen au spéculum, trouva le col très malade, envahi par une suppuration de mauvais aspect et un peu fétide. Après nettoyage, il enleva

rapidement, aux ciseaux, la plus grande partie des champignons épithéliomateux qui faisaient saillie dans le vagin (cette partie fut mise de côté et servit ultérieurement à l'inoculation d'un âne, suivant le procédé indiqué par MM. Richet et d'Héricourt). Après on a fait une laparotomie et on trouva une infiltration du ligament large gauche avec des ganglions cancéreux qui englobaient l'uretère droit.

On referma l'abdomen sans rien retirer à cause de la généralisation ; les sutures mirent assez longtemps à se cicatriser; certaines suppurèrent jusqu'au retour de la malade à Paris. L'écoulement vaginal purulent et sanguin n'a pas cessé après l'opération.

Le 6 juillet 1901 M. Moreau fit une injection de sérum de l'âne qu'il avait préparée suivant la méthode de Richet et Héricourt, de 5 centimètres cubes.

Le 15 juillet, M. Moreau fit une autre injection de 10 centimètres cubes qui produisit une très forte réaction ; il continua ce traitement mais en faisant des injections de 5 centimètres cubes à la cuisse tous les 3-4 jours. La plaie abdominale, pendant ce temps, qui fut soignée par des pansements antiseptiques salolés ne tarda pas à se fermer.

Le 8 août 1901, les injections au sérum de Richet, qui avaient été continuées, provoquèrent un gonflement local très douloureux. M. le Dr Moreau décida alors d'employer le sérum anticellulaire du Dr Wlaëff. La première injection fut faite par M. le Dr Wlaëff, qui avait constaté que la malade avait un ganglion axillaire droit douloureux.

Le 9 août, la malade passa une bonne nuit et une bonne journée, chose qui ne lui était pas arrivée depuis longtemps.

Le 10 août, journée et nuit agitées (réaction due au sérum). La température axillaire de la malade est restée normale, son pouls est rapide (90 à 100) mais cela lui est habituel (d'après les dires de la malade). Le ganglion axillaire est moins douloureux et moins gros.

Le 11 août, tout est dans la normale, la malade a pu faire une promenade en voiture. Après la troisième injection du sérum Wlaëff, les injections furent continuées tous les 8 jours, nous avons constaté les mêmes effets favorables. La malade put faire des promenades en voiture, le sommeil était plus calme, à part quelques élancements qu'elle ressentait après chaque injection. La tumeur sous-axillaire diminua de volume et devint indolore. Son poids qui était de 46 kilogrammes à Alger, tombé à 42 kilogrammes après l'opération, remontait de nouveau à 47 kilogrammes.

Les fils de la suture furent retirés et la fistule se referma, cicatrisant les deux bouts. Malheureusement, nous n'avons pas pu suivre plus longtemps la malade que nous avons laissée aux bons soins de M. le Dr Moreau qui continura le même traitement.

Observation VI

M. D..., journalier, âgé de 39 ans, est entré à l'hôpital Saint-Antoine le 10 janvier 1901, dans le service de M. le Dr Lermoyez (salle Itard, n° 1). Le début de l'accident date du mois d'août 1900, par une surdité de l'oreille

gauche, sans écoulement ni douleur ; cathétérisé aux Sourds-Muets, un mois après il y eut une surdité à l'oreille droite, quelque temps après, des douleurs de tête au niveau du vertex, qui depuis n'ont pas cessé. Vers la deuxième quinzaine de septembre il éprouvait des difficultés à parler ; au mois d'octobre 1900 on remarque une obstruction nasale et le malade maigrit notablement. A la consultation du 17 janvier 1901 le malade se plaint de la gêne nasale respiratoire, celle-ci est absolue ; la déglutition est peu gênée, le malade pouvant manger la soupe. Douleurs de tête constantes par élancements empêchant le sommeil.

Examen du nez. — La narine droite est tout à fait libre, sauf à la partie profonde où le stylet rencontre, au pharynx nasal, une masse dure, rose, saignant facilement.

Examen du pharynx. — Le voile du palais est rouge, semble être refoulé en avant, immobile du côté gauche, se mouvant un peu à droite, la luette est un peu œdématiée.

Examen du cavum ou cavité buccale. — Rempli par une masse rose, lisse, marquant les choanes à gauche, cette masse est végétante et empiète sur la partie gauche du nasopharynx.

Examen du larynx. — Léger catharre.

Examen des oreilles. — Enfoncement de deux membranes.

Le 29 janvier 1901. — Progression du néoplasme et apparition d'un bourgeon sur le dos du voile du palais, maux de tête au vertex se propageant dans les oreilles.

Le 30 janvier 1901. — On fait deux prises à la pince

coupante sur la tumeur du naso-pharynx, on ramène des lambeaux de muqueuses qu'on déchire plutôt qu'on ne les coupe. L'examen histologique fait par le chef du laboratoire de M. le Dr Lermoyez démontre une tumeur conjonctive fibrosarcome ; mais l'on se garda de l'affirmer, étant donné que les pièces prises pour l'examiner étaient superficielles et n'intéressent pas toute la tumeur.

Le 18 mars 1901. — Augmentation considérable du néoplasme, le voile du palais est rempli d'une grosse tumeur hémisphérique, les ganglions lymphatiques sous-maxillaires son engorgés ; le malade ne pouvait même plus parler, la déglutition devient de plus en plus difficile.

Le diagnostic fait indiquait un *épithélioma du naso-pharynx.*

M. Wlaëff ayant été appelé, nous sommes allés voir le malade le *1er avril 1901* et avons constaté qu'il avait une insuffisance nasale, gêne de déglutition et même de respiration à cause de la compression d'une grosse tumeur couvrant tout le voile du palais et montrant les choanes à gauche. Les douleurs très vives s'irradiaient aux oreilles, surtout à l'oreille gauche et au vertex ; pour les calmer, on lui faisait tous les jours des piqûres de morphine (3 ou 4 en 24 heures). Les ganglions lymphatiques sous-maxillaires à gauche étaient augmentés de volume et dans le creux de l'aisselle gauche les ganglions étaient légèrement hypertrophiés. La bouche dégageait une odeur très forte, le malade avait perdu de son poids, était devenu faible et cachectique. Le diagnostic nous révéla un épithélioma du naso-pharynx.

Le malade fut soumis au traitement du sérum du Dr Wlaëff, et avant l'injection sa température était de 36°6.

pulsations	112.
respiration	19.

La première injection fut faite le *1er avril 1901* avec 10 centimètres cubes ; le lendemain la réaction s'était produite, le malade sentit les douleurs sensiblement diminuées, le sommeil était plus tranquille et la respiration plus facile.

La température était de 36°8

pulsations	102.
respiration	18.

Nous lui avons ordonné de cesser des piqûres de morphine et faire des lavages de la bouche avec de l'acide borique ; comme les douleurs revenaient vers le cinquième jour, les injections furent faites tous les cinq jours.

Le 10 mai 1901, après la sixième injection, le malade a constaté une amélioration de son état général, son poids augmenta de 1 kilog. ; la déglutition et la respiration devinrent plus faciles, les douleurs persistaient encore, mais moins vives.

A partir de cette date, en raison de l'absence de M. Wlaëff et du manque du sérum, nous n'avons pu continuer les injections à ce malade. La maladie commença de nouveau à s'accentuer et le malade succomba le *27 juin 1901* par asphyxie et cachexie.

Observation VII

Mme X..., âgée de 42 ans, mariée, habite la campagne ; elle a eu deux fausses couches à 3 et 4 mois. Elle est mère de deux garçons âgés l'un de quatre ans et l'autre de 6 ans.

Depuis le mois de septembre, octobre et novembre 1900, la malade se plaignait de douleurs sourdes, dans les membres inférieurs et enflures dans les jointures, rhumatismales (?) que l'on traita par l'iodure de potassium et du bromure.

Au mois de janvier 1901, la malade s'aperçut d'une petite tumeur du volume d'une noix, dure et adhérente, au sein droit, accompagné de douleurs qui se propageaient vers l'épaule.

Après avoir usé de différentes médications sans obtenir de résultats, la malade se décida à se faire opérer par le Dr Poncet (de Marseille) au mois de mars 1901 et le 15 avril elle sortait de l'hôpital.

Mais quinze jours après, Mme X... a eu une récidive du côté droit, et le sein gauche était aussi pris.

Au mois d'avril 1901, elle vint à Paris et consulta MM. les Professeurs Troisier et Lancereaux, qui trouvèrent la malade inopérable et se contentèrent de lui donner des médicaments palliatifs (extrait thébique, etc.). M. le professeur Berger a vu la malade et lui recommanda

de se soumettre au traitement du sérum anticellulaire du Dr Wlaëff.

Nous avons pu voir et observer la malade, l'état général n'était pas trop mauvais malgré cela, dans le sein droit on sentait une tumeur grosse comme une orange, dure et adhérente. Le sein gauche était tout à fait adhérent et immobile ; les douleurs vives avec élancements, le sommeil impossible ; les ganglions lymphatiques cervicaux et axillaires étaient pris des deux côtés.

La température était 36°7.

Pulsations	86.
Respiration	18.

M. le Dr Wlaëff lui fit une injection de son sérum anticellulaire de 10 cent. cubes et le lendemain encore la malade sentit ses douleurs diminuer un peu, elle passa une bonne nuit.

La température était 37°8.

Pulsations	88.
Respiration	18.

Après la deuxième injection les ganglions cervicaux semblaient avoir diminué de volume, le sein gauche devenait plus mobile, les douleurs ont disparu.

Après cela, la malade retourna chez elle, à la campagne, et fit continuer, par son médecin, le même traitement par le sérum de M. Wlaëff. Ce dernier continua à recevoir des informations de la famille, en ce qui concerne l'état de la malade.

Jusqu'au 1er octobre 1901, la malade reçut 9 injections ; son état général est meilleur ; les douleurs ont disparu, son poids a augmenté. Les ganglions lymphatiques cervicaux et axillaires paraissent avoir diminué.

Observation VIII

(De M. le Dr Wlaeff. — *Journal de Médecine de Paris*, janvier 1901).

Quatre malades (femmes), atteintes de tumeurs non ulcérées, du sein, furent soumises au traitement du sérum anticellulaire du Dr Wlaëff.

L'une des malades, qui se trouvait dans le service de M. Richelot, inopérable au début, devint, à la suite de quatre injections de sérum, opérable. Elle avait une énorme tumeur non ulcérée, au sein gauche, qui mesurait 57 centimètres de circonférence et 34 centimètres de diamètre. Le creux axillaire du côté correspondant était également rempli par une grosse tumeur ; la peau, très tendue à cause du volume de tumeurs, il était impossible d'en circonscrire la limite.

Etant donné la grosseur de la tumeur du sein et l'envahissement du ganglion, M. Richelot émit l'avis que la malade ne pouvait être opérée. Il demanda donc à M. Wlaëff de vouloir bien faire quelques injections de son

sérum anticellulaire. Après la seconde injection la malade se sentit soulagée et augmenta de 1 kilog. dans l'espace de 15 jours.

La tumeur commença à diminuer, au lieu de 57 centimètres de circonférence et 34 centimètres de diamètre, après la quatrième piqûre, elle n'avait plus que 50 centimètres de circonférence et 30 de diamètre. Les ganglions lymphatiques axillaires avaient diminué de volume et étaient gros comme un œuf. On a pu alors préciser les limites des tumeurs, et la malade fut opérée par M. le Dr Marestin. A l'examen microscopique de la tumeur, on constata un épithélioma et qu'elle était composée de nodules et chaque nodule était entourée de tissu conjonctif.

La seconde malade, non opérable, resta telle, à cause de l'envahissement des ganglions lymphatiques du cou. Elle avait été opérée deux fois dans l'espace d'un an et demi, par M. le Pr Berger. Elle a été en traitement par le sérum anticellulaire et va beaucoup mieux. La tumeur et les ganglions ont diminué. La malade dort bien, mange mieux et se sent beaucoup plus forte. Elle a été suivie par M. Lachapelle et examinée par M. le Pr Berger.

L'une des deux malades qui était opérable le fut après la deuxième injection par M. le Pr Reynier. Cette malade avait au sein *une tumeur non ulcérée*, grosse comme un œuf d'oie, et plusieurs autres tumeurs dans le creux axillaire; elles étaient toutes encapsulées. L'examen microscopique avait démontré que c'était un épithélioma. Les tumeurs étaient entourées de tissu conjonctif et de nombreux leucocytes polynucléaires.

Observation IX

(De M. le Dr Wlaëff. — *Journal de médecine de Paris*, janvier 1901.)

Cancer du rectum. — Trois malades atteints de cancer au rectum furent soumis au traitement de sérum anticellulaire du Dr Wlaëff. Avant et pendant le traitement ils furent examinés par M. le Pr Berger. Un de ces malades a été opéré il y a deux ans par M. Berger, qui lui avait fait un anus contre nature. Ces trois malades perdaient beaucoup de sang en allant à la garde-robe ; pendant le traitement par le sérum anticellulaire, ces pertes de sang avaient complètement cessé chez deux d'entre eux et sensiblement diminué chez le troisième (une cuillerée à café à peine au lieu d'un verre en 24 heures).

L'un des malades, en outre, perdait continuellement, avant le traitement, des matières fécales mélangées de sang ; actuellement, l'incontinence des matières fécales a disparu, le malade va naturellement du corps 2, 3 fois par jour, 1, 2 fois la nuit, et ne perd plus du tout de sang. Le poids reste stationnaire tandis qu'il diminuait progressivement avant le traitement.

Le malade ne pouvait ni travailler, ni même marcher à cause de faiblesse et de continuelles pertes de matières fécales. Maintenant il travaille, va à la campagne et se sent

beaucoup mieux et plus fort ; il souffre seulement de la prostate à la suite d'une ancienne blennorrhagie. Il a reçu 10 piqûres en 3 mois et après une amélioration appréciable a été présenté à M. Lucas Championnière. Mais à cause de la suspension précoce du traitement, neuf mois plus tard nous avons revu le malade dans le service de M. le Pr Berger à l'hôpital Beaujon, où on lui a fait un anus contre nature.

Chez les trois malades, on a constaté l'amélioration générale et locale ; ils se sentent plus forts et l'appétit est revenu.

Observation X

(De M. le Dr Wlaeff. — *Journal de Médecine de Paris*. janvier 1901.)

Cancer de la langue. — Six malades atteints du cancer à la langue furent soumis au traitement du sérum anticellulaire du Dr Wlaëff. Chez cinq de ces malades la *tumeur était ulcérée ;* quatre d'entre eux avaient les ganglions lymphatiques sous-maxillaires et cervicaux si gonflés qu'ils ne pouvaient ni manger, ni dormir ; les douleurs empêchaient également le sommeil.

Le sixième malade de cette série avait la langue si volumineuse qu'elle remplissait toute la bouche, le malade ne pouvait ni avaler, ni parler distinctement ; il était en outre atteint de ptyalisme. Les douleurs le privaient de sommeil.

Après 15 injections, la langue diminua notablement, la salivation avait presque tari. Le malade commença à parler distinctement, les douleurs avaient diminué ; actuellement le malade ne souffre presque plus. Il a été en traitement pendant quatre mois et a gardé tout le temps son poids. Il y a eu une amélioration appréciable dans son état général et local. Ce malade a été examiné beaucoup de fois par M. le Professeur Reynier et présenté à l'Académie.

Observation XI

(De M. le Dr Wlaeff. — *Journal de Médecine de Paris*, janvier 1901.)

Cancer de la langue. — Un autre malade, âgé de 64 ans, traité dans le service de M. Berger, était atteint d'un *épithélioma*, plus gros qu'une noix, occupant toute la partie gauche à la base de la langue jusqu'au repli épiglottique et débordant un peu la ligne médiane. Le ganglion lymphatique du côté droit était gros comme un œuf, celui du côté gauche comme une noisette. Ce malade souffrait depuis 3 mois, il ne pouvait ni parler distinctement, ni avaler même les liquides ; il avait des douleurs dans la langue, la bouche et le cou et avait beaucoup maigri. Le poids avant le traitement était de 70 kilogrammes. Après la première injection, le malade commença à avaler non seulement des liquides, mais aussi du pain et des œufs. Les

douleurs avaient diminué notablement ; les ganglions lymphatiques et la tumeur étaient devenus moins volumineux.

Le malade parle plus distinctement, son poids a augmenté de 1 kilogramme en une semaine ; l'amélioration a continué pendant toute la durée du traitement. En deux mois et demi, le malade avait reçu 10 injections et avait encore augmenté d'un demi kilo. Les forces sont revenues, permettant au malade de reprendre son travail. Le ganglion du côté droit avait diminué de la grosseur d'une petite noix, celui du côté gauche reprit son volume normal. La tumeur de la langue a presque disparu. Le malade se sentait si bien qu'il retourna à son travail (il était cocher de fiacre) abandonnant tout traitement pendant 21 jours. Mais au bout de ce temps la maladie avait repris son cours ; ce fâcheux retour fut attribué à la suspension trop prématurée du traitement.

Chez tous les malades de cette catégorie, après les deux premières injections, déjà la langue et les ganglions diminuaient de volume, les douleurs disparaissaient presque et les malades commençaient à avaler des liquides, à dormir et à parler distinctement ; en un mot, l'amélioration générale et locale se manisfestaient nettement. Plus le traitement était suivi longtemps, meilleurs étaient les résultats.

Observation XII

(De M. Dr Wlaëff. — *Journal de Médecine de Paris*, janvier 1901).

Tumeurs malignes ulcérées de la joue. — Un malade atteint d'une tumeur maligne ulcérée à la joue droite fut examiné par M. Reynier. Tous les ganglions cervicaux du côté correspondant étaient envahis, ainsi que la voûte palatine et les gencives. Il y avait en outre des néoplasmes dans le poumon droit et dans le foie. Le malade souffrait beaucoup, était très faible, sans appétit et ne pouvait dormir de douleurs. Après vingt piqûres de sérum anticellulaire Wlaëff, l'état général s'améliora, l'appétit et le sommeil revinrent, le malade se sentit plus fort et put s'occuper de ses affaires. Malheureusement et malgré cette amélioration le malade est mort deux mois après le début du traitement, sa maladie ayant été trop avancée et trop généralisée.

Un second malade avait une tumeur maligne ulcérée à la joue, récidivée rapidement, qui occupait toute la joue gauche. Les ganglions cervicaux du même côté et les ganglions sous-maxillaires étaient envahis ; le malade avait, en outre, le foie énorme et de la dilatation de l'aorte (aortite syphilitique). Pendant deux semaines, il ne put dormir un seul instant. Avant d'être soumis au traitement du sérum, il fut examiné par MM. les professeurs Berger et

Dieulafoy. Après la première injection les douleurs disparurent, le malade dormit, d'après son dire, comme un enfant. Il reçut en tout 4 injections. Malgré l'amélioration qui s'était manifestée par la disparition des douleurs, le malade succomba 1 mois après le traitement à cause de la généralisation de la maladie sur un terrain syphilitique.

Observation XIII

(De M. le Dr Wlaeff. — *Journal de Médecine de Paris*, janvier 1901).

Tumeurs malignes du petit bassin. — Il y eut trois malades atteintes de tumeurs malignes du petit bassin. L'une d'elles avait le cancer de l'utérus et se trouvait dans le service de M. Richelot. Opérée il y a un an, la maladie avait récidivé, rendant la malade inopérable. M. Richelot demanda à ce qu'on lui fit des injections de sérum anticellulaire, afin de rendre le mal sinon opérable du moins scarifiable. Après la deuxième injection la malade a été scarifiée et put, quelques jours après, partir pour la campagne. L'examen microscopique d'une parcelle du néoplasme démontra que l'on se trouvait en présence d'un épithélioma.

Observation XIV

Mme S..., âgée de 46 ans, malade atteinte de tumeurs malignes des ovaires et du péritoine avec ascite, a été opérée par M. le Dr Doyen, au mois de mai 1900.

Pendant la laparotomie, on constata que le péritoine était couvert par des néoplasmes disséminés. Deux mois après, MM. les Drs Cousin, Hotmann, de Villiers et Wlaëff ont fait une ponction à cause de l'ascite; ils ont recueilli 9 litres de liquide légèrement trouble. L'examen microscopique montra que dans ce liquide il y avait des leucocytes, des cellules géantes en état de division directe, des levures et des staphylococcus. Quelque temps après cette ponction, la malade fut examinée par M. Richelot qui constata que tout l'abdomen, l'utérus et l'ovaire étaient envahis par le processus pathologique. A la palpation, on sentait dans la fosse iliaque droite une tumeur, grosse comme un œuf d'oie, et une autre plus petite, entourée de nodosités. Le foie et la rate avaient augmenté de volume ; le rein droit était mobile et sensible; les jambes enflées. On percevait un léger bruit de frottement dans le péritoire. Les ganglions lymphatiques de l'aine étaient augmentés de volume; la malade avait des douleurs dans l'abdomen et dans la région lombaire. Elle était très pâle, très affaiblie, ne pouvait pas marcher, n'avait pas d'appétit et était privée de sommeil. M. le Pr Richelot conseilla de la mettre au traitement du sérum

du Dr Wlaëff. On lui fit 7 injections; déjà après la deuxième les douleurs avaient disparu, les ganglions lymphatiques reprenaient leur volume normal, l'appétit était meilleur ainsi que le sommeil. La malade devint plus forte et plus gaie, si bien qu'elle commença à se promener et alla même visiter l'Exposition. Après la dernière piqûre, MM. les Drs Cousin et Wlaëff ont fait une seconde ponction d'où ils ont retiré 11 litres de liquide qui était plus clair que le premier. Les tumeurs diminuèrent de volume et devinrent indolores à la palpation ; deux mois après le traitement, la malade déclarait qu'elle se sentait comme une femme bien portante et n'était incommodée que par l'ascite. Elle partit à la campagne où on lui fit une troisième ponction ; les injections furent continuées.

Nous avons revu la malade qui, en quinze mois, a reçu 30 piqûres ; quelques tumeurs ont disparu, les autres sont beaucoup diminuées de volume ainsi que le foie et la rate et indolores ; la malade ne souffre plus, dort bien, mange bien et s'est remise à son travail habituel ; seule l'ascite, qui revient pendant quelques semaines après (toutes les 5 semaines), la dérange et nécessite une ponction. La malade a été présentée à l'Académie de Médecine le 17 juin 1901.

Observation XV

(De M. le Dr Wlaëff. — *Journal de médecine de Paris*, janvier 1901.)

Sarcome de la jambe. — Une jeune malade de 16 ans avait une tumeur maligne ulcérée (sarcome) à la jambe droite. Opérée par M. Reynier, la tumeur récidiva deux semaines après l'opération. MM. Wlaëff et d'Hotmann de Villiers commencèrent alors le traitement par le sérum anticellulaire. Après la deuxième injection la tumeur, de diffuse qu'elle était, devint circonscrite ; les ganglions lymphatiques de l'aine et du creux axillaire qui étaient très gros diminuèrent de volume. M. Reynier en profita pour amputer la jambe, et après cette opération la malade fut soumise pendant deux mois au traitement du sérum. Elle reçut en tout 7 injections. Cinq semaines après la dernière piqûre la malade avait augmenté de 7 kilog. Elle ne présentait aucun signe de récidive et les ganglions n'étaient pas gonflés. Malheureusement, la malade attrapa la grippe et succomba en 10 jours d'une pleuro-pneumonie.

Grâce à la bienveillance de MM. les Prof. Berger, Reynier, Wlaëff et plusieurs de nos chers maîtres des Hôpitaux, nous avons pu observer un grand nombre de malades à des différents degrés de la maladie, traités

par le sérum anticellulaire et présentant les mêmes améliorations favorables sus-indiquées. Ne pouvant exposer ici toutes nos observations et pour ne pas fatiguer les lecteurs, nous nous bornerons à citer quelques-unes seulement sur plus d'une centaine de cas que nous avons pu suivre avec le D[r] Wlaëff, et qui nous permettent d'appuyer les idées de ce dernier qu'au début on peut espérer une guérison complète.

C'est pourquoi aussi que l'attention du médecin doit être portée à pouvoir diagnostiquer la maladie au début.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Ayant eu l'avantage de traiter plusieurs malades, avec nos chers Maîtres Messieurs les Professeurs Berger, Reynier et Wlaëff, après plusieurs tâtonnements, nous sommes arrivés à adopter la même technique qui est la suivante : Avec une seringue Roux, nous injectons sous la peau de la cuisse une quantité de 7 à 12 centimètres cubes de sérum anticellulaire d'oie ou d'ânesse immunisés pendant 12 à 15 mois. Le malade doit garder le lit, au moins 24 heures, après la piqûre. Nous voyons se produire quelques heures après l'injection, à l'endroit où elle a été faite, un gonflement de la région et une rougeur érythémateuse de la peau, pouvant s'étendre assez loin, qui diminuent au bout de 3 ou 4 jours et finissent par disparaître complètement. Du côté de la tumeur il se fait une turgescence des tissus, une hypérhémie ; les douleurs peuvent augmenter pendant quelques heures parfois, à cause de la réaction ; mais ce retour à la douleur dure peu et la congestion de la tumeur est suivie d'une sorte de régression. Nous répétons les injections tous les 5, 8 ou 10 jours suivant l'individu.

CONCLUSIONS

Nous basant sur l'ensemble de toutes ces données cliniques et expérimentales, que nous venons de passer en revue, tant au point de vue de l'étiologie que du traitement, nous conclurons que :

1° *Les tumeurs malignes* doivent être considérées comme une maladie parasitaire infectieuse.

2° Les levures virulentes (*blastomycètes*) jouent incontestablement un grand rôle dans la pathologie humaine et sont susceptibles de provoquer chez tous les animaux, non seulement des abcès, des kystes, des pseudo-lupus vulgaris, des tumeurs du type granuleumateux, mais encore des tumeurs épithéliales (adénome, carcinome) enfin tous les processus pathologiques desquels ils ont été isolésde l'homme.

3° On doit donc dire que les levures virulentes (blastomycètes) sont des agents pathogènes des tumeurs malignes.

4° L'hérédité du cancer ne joue qu'un rôle prédisposant, et, ainsi que la tuberculose, prépare un terrain à l'infection, mais auquel on peut échapper, si le hasard le favorise.

5° La syphilis iufluence beaucoup la genèse du can-

cer ; et il semble qu'elle prépare pour le cancer comme pour la tuberculose un terrain propice sur lequel il naîtra. C'est ainsi que la coïncidence fréquente des deux affections (cancer et tuberculose) chez un syphilitique, plaide en faveur de la même origine syphilitique (Reynier, Gaucher, Wlaëff). Certaines observations montrent aussi que le cancer, sur un terrain syphilitique, est plus malin encore.

6° On distingue plusieurs espèces de levures virulentes (blastomycètes) dont la morphologie doit être étudiée plus spécialement pour former une classification définitive et fixe, nous espérons pouvoir la communiquer dans un travail qui sera ultérieurement publié.

7° Avec les blastomycètes on peut immuniser des animaux, des oiseaux et des mammifères, et obtenir un sérum dont l'action sur les tumeurs malignes est spécifique (Wlaëff).

8° Ce sérum agit, sur l'organisme et les organes hematopoétiques, grâce à la chimi-otaxie positive, entre les leucocytes, en reproduisant une leucocytose Polynocluaire et en y activant la phagocitose.

9° Sous l'influence de ce sérum, il semble que la tumeur subit un travail de sclérose qui étouffe par place les éléments épithéliaux, s'entoure de tissus fibreux comme un corps étranger et s'encapsule pour produire une sorte d'ischimie, elle doit être enlevée pour aboutir plus vite à la cicatrisation.

10° Pour apprécier plus exactement l'action et les résultats cliniques de ce sérum anticellulaire employé

pour le traitement des tumeurs malignes, nous classerons les malades en 3 groupes :

A. — Malades atteints de tumeurs malignes opérables, non ulcérées, non généralisées et dont les organes voisins ne sont pas encore pris.

B. — Malades atteints de tumeurs malignes ulcérées ou non ulcérées, inopérables, et dont les organes voisins sont envahis par cette affection.

C. — Malades atteints de tumeurs malignes avec un état général tout à fait cachexique, métastase, généralisation dans les organes (poumons, foie, cerveau, etc.).

Chez les malades du groupe A, on peut constater une amélioration prompte et progressive dans l'état général et local et arriver à une guérison complète avec le temps, en se servant de la sérothérapie et de la chirurgie, là où elles peuvent être employées.

Chez les malades du groupe B, on peut constater une amélioration sensible dans l'état général et local, la marche de la maladie se ralentit, la tumeur se modifie, diminue de volume, devient plus dure, se rétracte, les hémorragies dont elle était le siège s'arrêtent, les ulcérations qu'elle présente peuvent arriver à une réparation partielle, enfin les engorgements ganglionnaires correspondants diminuent de volume.

Chez les malades du groupe C, on ne peut espérer qu'un soulagement et une diminution dans l'intensité de la douleur.

11° En général, ce sérum ralentit et arrête l'évolution des tumeurs, diminue les douleurs qui sont sous la dé-

pendance de la néoplasie en reconstituant les forces, l'appétit et le sommeil et faisant augmenter de poids le malade.

12° Comme nous avons conclu que le cancer était infectieux et chronique, on ne peut songer à pouvoir le guérir en quelques jours et faire disparaître ses tumeurs déjà anciennes accompagnées d'engorgements ganglionnaires, début d'une généralisation, sans prolonger ce traitement au moins pendant une année et faire intervenir l'acte opératoire. On emploiera donc utilement le sérum comme traitement pré-opératoire ou post-opératoire, pour mettre le malade à l'abri des récidives.

13° La quantité de sérum pour une injection varie, suivant l'organisme de l'individu, de 6 à 12 centimètres cubes et dépend, en outre, de la durée d'immunisation des oies et de la fréquence du prélèvement du sang chez ces animaux. Une dose un peu trop forte peut produire une légère élévation de la température de 38°, 38°5, au lendemain de l'injection, c'est pourquoi il est préférable, surtout chez les gens débiles, d'opérer avec prudence en graduant des doses faibles à intervalles espacés.

Vu : le Président de Thèse,
Paul BERGER.

Vu, le Doyen :
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Théories cellulaires. — J. Müller, Ueb. feiner. Ban und Formen d. Krankhaft. Geschwülste, Berlin, 1838.

R. Virchow, Die krankh. Geschwülste, 1863.

Broca, Traité des tumeurs, 1866.

W. Waldeyer, Virch. Arch. Bd. 41, 1864, 1372, Ueber d. Krebs, Leipzig, 1872.

Volkmann, Beitrage z. chirurgie, Leipzig, 1875 (Ueb. Theer-Paraffin und Russkrebs.)

Zahn, Sur le sort des tissus de l'organisme, Genève, 1878.

Virch. arch., Bd. 117.

Cohnheim, Allg. pathol., Bd. 1, 1882.

Léopold, Exp. unt. über die aetiologie d. Geschwülste (Virch. arch., 1881).

Ackermann, Die histogenese und histologie d. Sarcome, Samuel, Volkmann's, n°s 233-34, 1883.

P. Levoff, Etude de l'étiologie des néoplasmes, Kazan, 1884.

A. Pavlovski, Adénome, Vratsch, 1883.

E. Kaufmann, Ueber eukatarrhaphie von epith., Bonn, 1884.

L. Malassez, Sur le cylindrome. Travaux du laboratoire du Collège de France, 1884.

— Examen histolog. d'un kyste de l'ovaire. Bull. soc. anat., 1894, séance du 24 avril 1900.

— Examen histol. d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon (epithélioma), Arch. de physiol., 1876.

— Sur le cylindrome (épithéliome alvéolaire) avec envahissement myxomateux. Arch. de physiol., 1883, p. 123-159, 187-213, 476-512.

— Sur le rôle des débris épithéliaux paradentaires. Arch. de physiol., 1885, p. 309-340, 379-449.

— Sur les psorospermoses. Soc. de biologie, 1889, p. 236-238.

— Sur la psorospermose du foie chez le lapin domestique. Arch. de méd. exp., 1891, t. III, p. 1-32.

— Sur la présence des psorospermies dans les tumeurs épithéliales. Soc. de biolog., 1892, p. 183.

— Structure, origine et développement des kystes de l'ovaire. Arch. de physiol., 1878, p. 39-66, 343-374 ; 1879, p. 624-654 ; 1880, p. 867-893 ; 1881, p. 224-271.

Ricard, De la pluralité des néoplasmes chez un même sujet et dans une même famille, Thèse, 1885.

Bard, Anatomie pathol. génér. des tumeurs malignes, leur nature et leur classification physiol., Arch. de physiol., 3e série, t. V, 1885, p. 427-65.

— La spécificité cellulaire et l'histogenèse chez l'embryon. Arch. de physiol., 3e série, t. VII, 1886, p. 406-20.

Alberts, Das carcinons ur historicher u. patholog. Beziehung. Iéna, 1887.

E. Hahn, Casuistik. d. fibroma molluscum. Vürzburg, 1888.

Cornil, Leçons sur les salpingites, métrites et cancers de l'utérus. Paris, 1889. Multiplication des noyaux dans l'épithélioma (Arch. d'anat., 1891).

V. Podwyssozki, IIIe Congrès médical russe. Russie, 1889.

Esmarch, Arch. Langenbeck'a 1889, Bd. 39.

Hanau, Erfolgreiche exp. Uebertrag von carcinom (Fortschrift d. medicin, n° 7, 1889).

Klemperer, Verhaudl. d. congr. f. inner. méd., 1889.

Adamkiewitsch, Giftigkeil. d. bösart. Geschwülste (Zeit. f. chirurg., 1890, Bd. 30).

— Untersuchung über deu Krebs und das Princip seiner Behandlung expérimentall und Klinisch. Wien und Leipzig. Braumüller, 1893.

F. Klebs, Ueber d. Wesen u. die Erkennung d. carcinombildung (Deut. méd. Woch., 1890, nos 24-26).

Moreau, Localisat. von Geschwülst. metast. an prädisponir. stellen. diss. Iéna, 1891.

Borrel, Division du noyau dans les tumeurs épithéliales (Journ. d'anat. et de physiol., 1892).

Gallard, L'épithéliome aux divers âges, Thèse, Paris, 1892.

Siegenbeck van Heukelom, Adeno carcinom d. Leber mit cirrhose (ibidem, Bd. 16, 1894).

Cazin, Des origines et modes de transmission des cancers, Paris, 1894.

Morau, Recherches expérim. sur la transmiss. de cert. néopl. (Arch. de méd. vétér., 1894).

E. Olivier, Etude sur le développement du cancer (*ibidem*, Bd. 15.

Löwenthal, Ueber traumatische entsch. d. Geschwülste (Arch. f. klin. chir., 1894).

Volkmann, Entothéliale Geschwülste zugleich ein Beitrag zu deu Speicheldrüssen und Gaumentumoren (Deut. Zeit. f. chirurgie, 1896, Bd. 41).

J. Cortyl, Du cancer des tumeurs, Thèse, Paris, 1897.

Meyer, Toxicität des Urin-und Milzextracteu bei carcinomen (Zeit. f. kl. méd., 1897, Bd. 33).

Quénu, Traité de chir. tumeurs, 1893.

Quénu et Landel, An. de Mikrogr., 1897.

Fabre-Domergue, Les cancers épithéliaux, Paris, 1897.

Launois et Bentaude, Adénolipomatose à prédominance cervicale (la Presse méd. 1898).

Sur le parasitisme des tumeurs malignes. — Pfeiffer (L), Unsere hentige Kentniss von den pathogenen protozoen (Centralb. f. Bakt. Bd. 8, 1890, p. 761-768, 794-803). Zeitschr. f. Hygiène, Bd. 5, 1888.

Centralb. f. Bakt. Bd. 14, 1893, p. 118-130.

Pilliet, Sur quelques formes de dégénérescence épithéliale rappelant les coccidies. Bull. soc. anat., 1891, p. 219-224.

Bull. soc. anat. de Paris, 1892, p. 23.

Podwyssozki, Ueber Bedentung der coccidien in der pathol. des Bebers des Menschen-Centralb. f. Bakt., 1889. Bd. 5. Centralbl. f. Bakt. Bd. 12, 2892, p. 551-554.

— Parasitologisches und Bakteriologisches vom. V. Pirogowschen

Kongresse der Russischen, Aerzte zu Saint-Pétersbourg, 1893-94. Cent. f. Bakt. Bd. 15, 1894.

— Progrès dans l'étude des parasites du cancer. Arch. russes de pathologie, 1896 (en russe) analyse dans la Presse médicale, n° 18, 1896.

Savtschienko, Ueber parasitisme bei carcinomen nebst Beschreibung einiger in der Carcinom-Geschwülsten. Schmarotzenden Sporozoen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 11, 1892, p. 491-500 ; 532-538 ; 559-565, taf. VII, und VIII.

Savtschenko (Kazau), Nouvelles observations sur les sporozoaires du cancer (en russe), 1894, p. 60, 3 pl. Archives russes de pathol., de méd. clin. et de bact., 31 mars, 1901, p. 227-238, 1 pl. ; 30 juin 1898, p. 67 ; 678, 1 pl.

Darier, Contrib. à l'étude de l'épitheliome des glandes sudoripares (Arch. de méd. exp., t. I, 1889, p. 115-130 ; 267-288, pl. III, IV.

— Sur une nouv. forme sporospormose cutanée ; maladie de Paget du mamelon, Soc. biol., 1889, p. 294-297 ; 2e note Soc. biol., 1889, p. 293. Ann. des dermat. et de syph., 2e série, t. X, 1889. p. 597-612, p. IV et V. 3e note Soc. biol., 1889, p. 234-236.

Duplay et Cazin, Recherche sur la nat. parasitaire du cancer, (Cong. int. d'hygiène à Londres, août 1891, Sem. méd., 399 p.).

Rapin, Sur le microbe du cancer (C. r. Soc. de biologie, 1887).

Adler, Protozoa und carcinoma (American journal of. medical sciences, c. VII, 1894, p. 63.

Albarran, Tumeurs épithél. contenant des psorospormies. Soc. biol., 1889, p. 265-268. Congrès Fran. de chirur., Paris, avril 1891.

R. Virchow, Die endogene Zellenbild beim Krebs (Vich. Arch., Bd. 3, 1848).

A. Visokovitche, Psorospormies dans les néoplasmes (1876, furn. Rydneva).

Toma, Ueber. eogen. paros. org. in épithel. der carcin. Fortschr. d. méd. Bd. 7, 1889, p. 413-414.

Brandt, Les bactéries du cancer (Thèse Kazau, 1888).

Borrel, Arch. d. méd. exper., 1890. Evul. cell. et parasit. dans épithel. montp., 1892. Ann. Inst. Pasteur, 23 fév. 1901.

N. Sjobring (Fort d. méd. 1890) Paras. Protozoa.

Vosrinski, Zur Lehre von d. Schleim. metamorphosa der Kre. (Centr. f. allg. path., Bd. 3, 1892, p. 145, taf. 2).

Foa, Spora alcuni corpi... (Gazetta medica di torino, 1891).

— Ueber die Krebsparasiten (Centr. f. Bakt. Bd. 12, 1892, p. 185-192, taf. 2, n° 3).

— Lui parasiti, et sulta istologia cancero (Arch. per le Scienze méd., t. XVII, p. 253 et Arch. ital. de biologie, t. XX, fasc. I).

Soudakevitche, Recherches sur le parasitisme intra-cellulaire chez l'homme (Ann. Pasteur, p. 145-151, pl. V et VII, 1892); (Cent. f. Bacter., 1893, Bd. 13; Wratch, 1893).

A. Ruffer and H. Walker, Ou some parasitie Protozoia famid in cancerons tumours (Journ. of. path. and Bacter., 1892, p. 113.

A. Ruffer and Plimmer (*ibidem*, 1863 June).

— Journal of. path. and. Bact., 1893, oct.

— Sur le mod. de reprod. des parasites de cancer (Soc. biologique, 15 avril 1893).

Oelmacher (The Journ. of the Amer méd. Associat., 1893).

A. Pavlovski, Ueber parasitäre Zelleinschlüsse in sarcomatosen Geweden (Virchow's Arch. Bd. 133, 1893).

Duplay et Cazin, Contagion et inocul. du cancer (Sem. méd., 1893).

Clarke, A case of. psors. cysts of. the kidney and ureter... (Trans. of. the pathol. soc. of. london, vol. 43, 1892, p. 94-99, pl. IV).

— Cancer, sarcoma and other morbids grouths eons. in rel. to the sporosoa, 1 vol. in-18, Baill Tyndall London, 1893, 97 p.

Fabre-Domergue, Discussion de l'origine cocc. du cancer (An. de Mikrogr., 1894).

Moreau, Le cancer est contagieux (Rev. scient., 1895).

Schwartz, Ueber carcinom parasitismus (Wien. Klin. Woch., 1895, n° 15).

C. Navachin, Les parasites de néoplasme chez les arbres (Arch. Path. Russe, 1897).

L. Noel, Topographie et contagion du cancer (Thèse Paris, 1897).

Rose, Le cancer, mal. infect. à Sporozoaire. Paris, 1898.

Roswell, Etiology of. cancer (the Amer. Journ., 1898. May).

Neumayer (J.), Wirkung Versch. Hefeart auf d. thier Organ (Arch. f. Hygiène, 1891, Bd. 12).

Colpe, Hefezellen als Kraukhe. im werbl. Cenit. (Arch. f. Gynaecol. Bd. 47).

Buss (O.), Ueber Paras. Zelleinschlusse und ihre Züchtung (Centr. f. Bakt. Bd. 16, 1894).

— Ueber Saccaromycosis hominis (Virchow's Archiv., Bd. 140, 1895).

— Exper. Untersuch. über sacaromycosis (Virchow's S. Archiv., Bd. 144, 1896).

F. G. Sanfelice, Ueber eine f. Thiere pathog. Sprosspilzart u. über die morpholog. Uebereinstimsnung, welche nebei ihrem Verknusmen in den Geweben mit den vernseintlichen Krebscoccidien zeigt (Centr. f. Bacter., 1895, Bd. 17, 31 janv., n° 4).

— Contrib. à la morphol. et à la biolog. des blastomycètes qui se développent dans les sucs de divers fruits (Ann. de microgr., 1894).

— Ueber die pathog. Wirkung der Sprosspilze-Zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösart, Geschwülze (*Ibidem*, 21 mai, n°s 18-19).

— Ueber einen Neuen pathog. Blastomyceten welcher inerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehenden Massen degenerint (*Ibidem*, Bd. 18, 9 novemb. n°s 17-18).

— Ueber die pathogène Wirkung der Blastomyceten (Zeit. f. Hygiène, 1895, Bd. 21).

Roucalli, Sapra particulari parassiti rinvennuti in un adenocarcinoma della ghiandola ovarica (Il. Policlinico Februar, 1895).

— Die Blastomyceten in den Adeno-carcinomen des ovariums (Cent. f. Bactér., 1895, 15 oct. Bd. 18, n°s 12-13).

— Die Blastomyceten in den Sarcomen (*Ibidem*, n° 14-15).

Corselli et Frisco, Pathogène Blastomyceten beim Meuschen-Beitrage zur Aetiologie der Bösartigen Geschwülste (*Ibidem*, n° 12-13).

L. Rabinowitsch, Ueber Pathog. Hefearten (Zeit f. Hygiène, 1895, Bd. 21).

Tokishige, Ueber pathog. Blastomyceten (Centr. f. Bact., 1896, Bd. 19).

Sanfelice F., Sull azione patogena del Blastomyceti (An. d'igiène sper., vol. VI, 1896).

— Expér. Erzeugung von Russel'schen Fuchsinkörperchen (Cent. f. Bacter., 1898. Bd. 23, n°s 7-8).

Podwyssotski, Les levures comme cause dans le processus pathologique (Arch. de Pathol. Podwyss. russe, 1896).

T. Sanfelice, Path. Wirk-de-Blastomyceten. Aetiologie de Sogen-Pocken der Tauben (Zeit f. Hygiène, 1897, Bd. 26).

A. Maffucci et Sirleo, Blastomyceten als Infectionserreger bei Tumoren (Zeit. f. Hygiène, Bd. 27, 1898.)

Maffucci et Sirleo, Beobachtungen und Versuche über einen pothogenen Blastomyceten bei Einchluss derselben in die Zellen der pathol. Gewbe (Cent. f. allg. Pathol., 1895, 30 avril, n° 8.)

Gildchrist, Caspar and Stokes, William Royal, A Caze of pseudolupus vulgaris caused by a Blastomyces (The Journal of. exper. méd. Volume third, n° 1).

Wlaeff, Les Blastomysetes dans la Pathologie humaine (Presse médicale, n° 26, mars 1901.)

— Etiologie et le traitement des tumeurs malignes (Wratch, n° 25, pages 790-793 et n° 26, p. 817-819, 1901, t. XXII, Saint Pétersbourg).

Sérothérapie des tumeurs malignes, cancer. — Arloing et Courmont, Trait. tum. malignes par l'inject. du sérum d'âne normal ou préalablement inoculé avec du suc d'épitheliome (Bull. de l'Acad. de Méd., 12 mai 1896).

Ch. Richet et Héricourt, Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie (C. R. Acad. des Sciences de Paris, 29 avril 1895); (Ac. des Sc. Paris, 21 oct. 1895).

Fabre-Domergue, Sérothérapie du Cancer (Société de Biol., 18 mai 1895).

Boinet, Sérothérapie anticancéreuse (Congrès de médecine de Bordeaux, 1895.)

Berger, Les nouvelles méthodes de traitement du cancer (France méd., 15 nov. 1895.)

Gaillouly, Trait. de tumeurs épithel. par injections sous-cutanées (Thèse de Paris, 1895).

Keferstein, Sérothérapie dans un cas de cancer de l'estomac (Allg. Méd. Cent. Zeit., 12 oct. 1895).

Gibier, Sérothérapie dans le cancer (Acad. Science, 15 juin 1895 et Bull. Méd., 26 juin 1895).

Forgue, Nouveaux traitements du cancer (Montp. méd., 6 juillet 1895).

Salvati et Gaetano, Sul Siero Anticancéreuse (Riforma Medica, 13 et 20 août 1895, page 495 et 507).

Boureau, Essais de Sérothérapie contre le cancer (Soc. Biol., 27 juillet 1895, Gaz. hebd. de Méd. et de Chir., 14 sept. 1895, p. 172).

Brossard, Sérothérapie dans le cancer (Poitou médical, oct. 1895, p. 172).

Butlin, Clinica lect. on treatm. of. cancer by injections (Clin. J. London, 1895-96, VII, 213-219).

Bompard, Note sur trait. cancer par la sérothérapie (Concours méd., 1895, XVII, 613-615).

Barlouin, De la Sérothérapie du cancer (Indépend. Méd., 20 janvier 1896).

Beretta, De la Sérothérapie dans les néoplasmes (Thèse Paris, 1896).

Brunnet, Trait. des tumeurs malignes par le sérum sanguin (Méd. mod., 6 févr. 1897).

Bruns, Zur Krehsbehaudlung mitErysipel-sérum (*Ibid.*, nº 20, p. 313, 1895. Anal. in Sem. méd., p. 236).

Cadiot, Sur le traitement des tumeurs malignes par la Sérothérapie chez les animaux (Bull. de la Soc. de méd. vétér., 4 nov. 1895, XIII).

Chéron, Sérothérapie du cancer (Rev. internat. de méd. et de chir., 1895, p. 225.)

Coley, Erysepalas-toxins aud erysipelas-sérum in the treat of inopérable malignaux tumors (Méd. Record, 18 mai 1895).

Campanini, Action thérapeutique des toxines sur les tumeurs malignes (Policlinico, 7, 1895).

Delbet P., Sur un nouveau procédé d'hémathothérapie (Bull. de l'Ac. de méd. anal. in Sem. Méd. du 3 juillet, xv, 288).

Davalos y Acosta, La Sérothérapie del cancer (Annales de l'Acad· de Science méd. de la Havane, 1895, XXXII, p. 358-367).

Daudois, Trait. des tum. malignes par des inject. du sérum (Rev. méd. de Louvain,'1895, 1896, XIV, p. 247-257).

Le Dentu, Toxithérapie et séroth. des tumeurs malignes (Gaz. des Hôp. 1896, LXIX, 159-164).

Danneno, La Sérothérapia nella diflerite et nei tumori maligni (Bull. mal. d'Orrechio, XIII, 10, 1895).

Detwiller, Trait. du cancer et du sarcom. par la suralimentation et les toxines de l'érysipèle (Thér. Gaz., 11 mars 1896).

Emmerich et Scholl, Kinische Erfrahrung über die Heilung des Krebses (Deut. med. Woch., n° 17, 1895). — Kritisch Versuche der Hern prof. Bruns über die Wirkung der Krebs-Sérum (*Ibid.*, n° 22, p. 358, 1895).

Emmerich et Zimmermann, Ueber einige mit Krebs-Sérum behaubette Falle von Krebs und sarcom (Deut. méd. Woch., n° 43, p. 701, 1895).

Hich-Wall, Contrib. à l'étude du trait. des tumeurs malignes (Rev. des mal. cancéreuses, 1895-96, p. 92-97).

Hirschfeld, Erysipela-serum in the treat. of cancer (Australasian med. gaz., 20 mars 1896).

Kopfstein, Action du sérum erysipelateux (Wiener Klin. Rudschau, 83, 1895).

Nacciarone, La tossiterapia e la seroterapia nei tumori maligni (Riforma méd., XII, p. 505, 1895).

Petersen, Einige kritische Bennerkung zur Krebsheilserumtherapie (Deut. méd. Woch., n° 29, p. 314, 1895).

Roch. F., Zur Frage der Behaud. der malignen néopl. mittels Erysip. (Deut. méd. Woch., n° 7, p. 103, 1896).

Reimboth, Inject. in ein endoth. mit. Emmerch Scheu Krebs serum (*Ibid.*, n° 43, p. 794, 1895).

Ragni, Contributo clinico alla Sieroterapia del cancer (Boll. di policlin. di Milano, 1895, VIII, 65-72).

Seroterapia Anticamerosa (Med. Contemp. Lisbonne, 1895, XIII, 310, 323, 339).

SEBILEAU P., La guérison du Cancer (Gazette Médicale, 25 mai 1895).

SERGI, De la Sérothérapie du cancer (Morgagni, janv. 1896).

SEINATZKY, Sérothérapie des tum. malignes (Méd. mod., 8 sept. 1897).

SWAIN, Trait. tum. malignes par toxines de l'érysip. (Brit. méd. journ., 7 décembre 1895).

SCHOLL, Mittheilnugen über die Darstellung von Krebs-Sérum (*Ibid.*, n° 46, p. 759, 1895).

TAILHEFFER, La Sérothérapie du cancer à l'Hôtel-Dieu de Toulouse (Arch. de méd. de Toulouse, II, 1-6, 1896).

TROMBETTA, Sulla Séroterapia del cancero (Il. Morgagni, janvier 1896).

WALTON, De la Sérothérapie des tum. malignes (Flandre méd. Gaud., 1895, II, 2, p. 71-77).

WLAEFF, Sérothérapie des tumeurs malignes (Soc. de Biol., 23 juin 1900) ;

A propos du sérum anticellulaire (Soc. de Biol., 14 décembre 1900) ;

Soc. de Biologie de Paris, 16 mars 1901 ;

Bull. Mémoires de la Soc. de Chirurgie. Paris, 13 févr. 1901 ;

Sérothérapie des tumeurs malignes (Wratche, 30 juin 1901, t. XXII, n° 26) ;

ZIEMACKI, Résultats du trait. des tum. malignes par le sérum antistreptococcique (Saint-Pétersbourg, Méd. Woch., 9 sept. 1897).

Imp. de la Faculté de Médecine, L. BOYER. 15, rue Racine, Paris.